



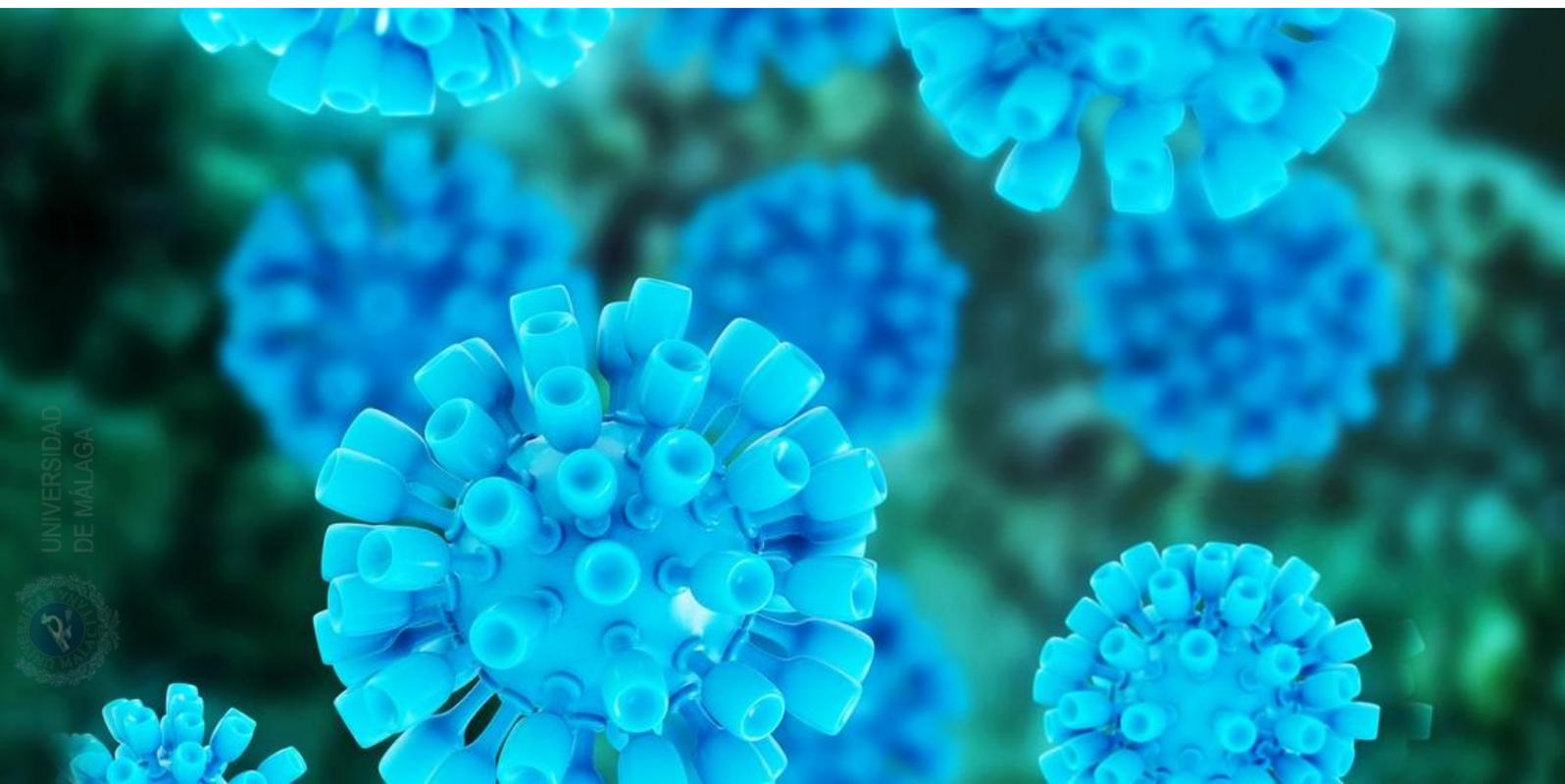
Facultad de Medicina
Departamento de
Farmacología y Pediatría
Málaga

**Experiencia en práctica clínica
real de los nuevos antivirales de
acción directa en hepatitis
crónica C**

Isabel Leyre Pinazo Martínez

Tesis Doctoral

Junio 2017





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Isabel Leyre Pinazo Martínez

 <http://orcid.org/0000-0002-1546-2529>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

Tesis Doctoral

**EXPERIENCIA EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL DE LOS NUEVOS
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN HEPATITIS CRÓNICA C**

Isabel Leyre Pinazo Martínez

Málaga 2017

Dirigida por:

Prof. Dr. Antonio J. García Ruíz, Dra. Nuria García-Agua Soler y Dr. Miguel Jiménez Pérez



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

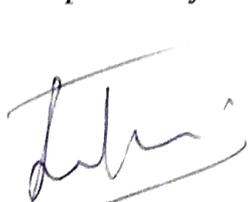
Don Antonio J García Ruiz, Profesor Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica,
Dña. Nuria García-Agua Soler y D. Miguel Jiménez Pérez:

Experiencia en practica clínica real de los nuevos antivirales de acción directa en
hepatitis crónica c

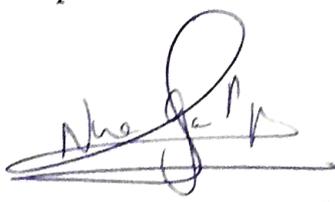
CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación que presenta Dña. Isabel Leyre Pinazo Martínez sobre “**Experiencia en practica clínica real de los nuevos antivirales de acción directa en hepatitis crónica C**” ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

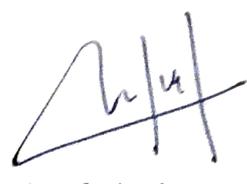
Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos y firmamos el presente certificado en Málaga, 2017.



Antonio J García Ruiz



Nuria García-Agua Soler



Miguel Jiménez Pérez



AGRADECIMIENTOS





“Caminante no hay camino, se hace camino al andar”

Antonio Machado

En primer lugar agradecer al servicio de Farmacología y Análisis Clínico del Hospital Regional Universitario de Málaga por ayudarme a emprender la titánica tarea de recuperar toda la información para poder iniciar este proyecto, siempre dispuesto a resolverme las dudas que pudieran surgir al intentar darle forma a todos los datos.

Sin olvidarme de mis amigos y compañeros que sin tener ni idea de lo que estaba haciendo se interesaron en el proyecto y me ofrecieron su ayuda.

A los compañeros de viaje de estos dos años, que no solo me han guiado en los procesos administrativos, sino que han compartido mis problemas como propios y le han dado perspectiva y solución a los obstáculos que nos hemos ido encontrando, en todo momento.

Pero especialmente a mi familia por apoyarme y aguantarme durante todos estos meses. A mis padres por saber cuándo insistir un poco más y por encontrar siempre el momento perfecto para invitarme al cine. A mi hermana por estar preparada para cualquier incidencia, ser correctora, diseñadora, evaluadora...siempre ahí con su mejor sonrisa para escucharme y hacerme ver que las cosas no son tan difíciles como nos parecen en un principio.

Sin ellos y todos los que han colaborado directa o indirectamente en este trabajo (desde hacerme pensar en la realización de los cursos de doctorado hasta plantearme una duda útil) habría sido imposible. Por los que podrán disfrutar de los resultados y los que no.

Un gracias me sabe a poco pero sabéis que estas líneas son solo el principio, os lo seguiré agradeciendo a mi manera siempre.



ÍNDICE





Índice:

1.Introducción.....	3
1.1 Generalidades.....	3
1.2 VHC	4
1.2.1 Estructura y genómica del VHC.....	4
1.2.2 Epidemiología de la infección del VHC.....	9
1.2.3 Signos y síntomas. Diagnóstico.....	10
1.2.4 Seguimiento.	13
1.3. Poblaciones diana.....	17
1.3.1 Cirrosis hepática	19
1.3.2 Trasplante Ortotópico de Hígado	20
1.3.3 Nefropatía, diálisis y trasplante renal.....	22
1.3.4 Manifestaciones extrahepáticas.....	23
1.3.5 Infección VIH	24
1.4. Tratamientos	26
1.4.1 Terapias previas.....	27
1.4.2 Antivirales de acción directa actuales en nuestro medio.....	29
a. Inhibidores de la proteasa:.....	30
b. Inhibidores de la región NS5A:.....	30
c. Inhibidores de la NS5B.....	32
1.4.3 Efectos Adversos y Seguridad	34
1.4.4 Aplicabilidad.....	35
1.4.4.1 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 1.....	36
1.4.4.2 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 2.....	39
1.4.4.3.TRATAMIENTO EN PACIENTES GENOTIPO 3	40
1.4.4.4.TRATAMIENTO EN PACIENTES GENOTIPOS 4, 5 Y 6	41
1.4.4.5.TRATAMIENTO EN POBLACIONES ESPECIALES.	43

1.5. Respuesta al tratamiento .	47
2. Justificación:	53
3. Objetivos	57
4. Metodología	61
4.1 Diseño del estudio	61
4.2 Ámbito y Población diana	61
4.3 Variables del estudio	62
4.4 Seguimiento	66
4.5 Análisis Estadístico	66
5. Resultados	67
Variables sociodemográficas	69
Variables analíticas	72
Efectividad	74
6. Discusión	91
7. Conclusiones	101
8. Bibliografía:	105
9. Anexos:	123

Índice de Imágenes

Introducción

- Figura 1: Estructura genómica del virus de la hepatitis C
- Figura 2: Esquema adaptado de la estructura del virus de la hepatitis C
- Figura 3: Prevalencia de la infección del virus de la hepatitis C en el mundo
- Figura 4: Evolución temporal de los marcadores analíticos y síntomas en la infección por el virus de la hepatitis C
- Figura 5: Conversor de kPa a grado de fibrosis del Fibroscan
- Imagen 6: Formula del modelo de APRI y su interpretación
- Figura 7: Formula para calcular la puntuación MELD
- Figura 8: Esquema de las diferentes dianas terapéuticas de los nuevos antivirales de acción
- Figura 9: Pautas de rescate dirigidas ante aparición de resistencias en genotipo 1.

Índice de tablas.

Introducción

- Tabla 1: Distribución mundial de los diferentes genotipos y subtipos.
- Tabla 2: Escala Child-Pugh y su interpretación
- Tabla 3: Factores asociados a la severidad de la reinfección por el virus de la hepatitis C en pacientes trasplantados hepáticos

Resultados:

- Tabla 4: Parámetros analíticos y su rango de normalidad
- Tabla 5: Distribución de la población según grado de fibrosis
- Tabla 6: Distribución de la población según tipo de tratamiento previo.
- Tabla 7: Frecuencia y distribución de la población según genotipo.

- Tabla 8: Estadísticas de muestras emparejadas de los valores analíticos basales y post-tratamiento.
- Tabla 9: Tabla de contingencia MELD agrupado pre y post-tratamiento.
- Tabla 10: Frecuencia y proporción de los tratamientos con los nuevos antivirales de acción directa empleados.
- Tabla 11: Características basales según tipo de tratamiento empleado.
- Tabla 12: Características basales de los pacientes tratados con antivirales de acción directa no combinados.
- Tabla 13: Respuesta viral sostenida en la semana 12 post-tratamiento según pauta terapéutica empleada.
- Tabla 14: Respuesta viral sostenida en la semana 24 post-tratamiento según pauta terapéutica empleada.
- Tabla 15: Respuesta viral sostenida en la semana 12 post-tratamiento según tipo de genotipo.
- Tabla 16: Respuesta viral sostenida en la semana 24 post-tratamiento según tipo de genotipo.
- Tabla 17: Modelo de regresión logística de los parámetros predictores respuesta viral a la semana 4 de tratamiento.
- Tabla 18: Modelo de regresión logística de los parámetros predictores respuesta viral sostenida en la semana 12 post-tratamiento.
- Tabla 19: Características demográficas y resultados de los análisis de resistencias de los pacientes con recidiva.
- Tabla 20: Distribución de la población trasplantada hepática según tipo de inmunosupresor utilizado.
- Tabla 21: Tasas de respuesta viral sostenida a la semana 12 y 24 post-tratamiento en la población trasplantada hepática.
- Tabla 22: Distribución de la población estudiada según grado de función renal.

- Tabla 23: Tasas de respuesta viral sostenida en semana 12 post-tratamiento según función renal.
- Tabla 24: Datos de respuesta viral sostenida en semana 24 post-tratamiento según función renal.
- Tabla 25: Distribución de la población según función renal de forma basal y post-tratamiento.
- Tabla 26: Tabla de contingencia de la población estudiada según función renal basal y post-tratamiento.
- Tabla 27: Tasas de respuesta viral sostenida en semana 12 y 24 post-tratamiento en la población VIH.

Índice de Gráficos

Resultados:

- Gráfico 1: Grado de fibrosis en los pacientes estudiados (en porcentaje).
- Gráfico 2: Causas del fallo a tratamientos previos (en porcentaje).
- Gráfico 3: Distribución de la población según tipo de genotipo (en porcentaje)
- Gráfico 4: Duración de los tratamientos en semanas.
- Gráfico 5: Tasas de respuesta viral sostenida en semana 12 y 24 post-tratamiento.

Abreviaturas:

AAD:	Antivirales de Acción Directa
AASDL:	American Association for the Study of the Liver Disease
AEEH:	Asociación Española para el Estudio del Hígado
ARN:	Acido Ribonucleico
C:	Core
CHC:	Carcinoma HepatoCelular
Cr:	Creatinina
CrCl:	Aclaramiento de la Creatinina
CV:	Carga Viral
DCV:	Daclatasvir
DSV:	Dasabuvir
EASL:	European Association for the Study of the Liver
F:	Fibrosis
FDA:	Food and Drug Administration
FG:	Filtrado Glomerular
GOT/AST:	Glutámico oxalacético/ Aspartatoamintransferasa
GPT/ALT:	Glutaminopiruvico / Alaninoamintransferasa
HC:	Hepatitis crónica
HD:	Hemodiálisis
HOMA :	Homeostatic Model Assessment
INR:	International Normalized Ratio
IP:	Inhibidor de la Proteasa
IR:	Insuficiencia Renal
IRC:	Insuficiencia Renal Crónica

ISDR:	Región determinante de la sensibilidad al interferón
Kb:	Kilobases
kD:	kiloDalton
kPa:	kiloPascuales
LDV:	Ledipasvir
MELD:	Model of End-stage Liver Disease
OBV:	Ombitasvir
OR:	Odds Ratio
ORF:	Open Reading Frame
P:	Paritaprevir
PCR:	Reacción en Cadena de la Polimerasa
Peg-INF/PEG:	Interferón pegilado
r:	Ritonavir
RBV:	Ribavirina
RVS:	Respuesta Viral Sostenida
SEIMC:	Sociedad Española de las Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
SIDA:	Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida.
SIM:	Simeprevir
SOF:	Sofosbuvir
TOH:	Trasplante Ortotópico de Hígado
VHC:	Virus de la Hepatitis C
VIH:	Virus de Inmunodeficiencia Humano
WHO:	World Health Organization



INTRODUCCIÓN





1.Introducción

1.1 Generalidades.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de hepatitis crónica (HC), hasta en el 30 % de los casos se desarrollará cirrosis y en un 2 % carcinoma hepatocelular (CHC) (Gower E et al 2014). Pese a que el curso parece a menudo indolente, y a que en realidad sólo una parte pequeña de los infectados presentará las complicaciones finales de la enfermedad, en los países desarrollados es la primera causa de muerte por insuficiencia hepática y hepatocarcinoma. Además, también es el principal motivo de inclusión en lista de trasplante hepático.

Se estima que un 3% de la población mundial esta infectada por el virus de la hepatitis C (WHO). La infección crónica por el VHC supone en la actualidad, dada su elevada prevalencia, un problema de salud pública a nivel mundial.

El objetivo fundamental del tratamiento antiviral es conseguir la eliminación del virus. La eliminación del virus se define como ARN indetectable mediante métodos altamente sensibles (límite de detección menor de 15 UI/mL o < 65 copias/mL), considerando la respuesta viral sostenida (RVS) si esta situación permanece tras la semana 12 postratamiento (Fried MW et al 2002).

Hasta hace poco, el tratamiento de la hepatitis C se basaba en el uso de interferón y ribavirina que exigía inyecciones semanales durante 48 semanas y curaba aproximadamente a la mitad de los pacientes, pero provocaba reacciones adversas frecuentes y mala adherencia al tratamiento (Fried MW et al 2002), (Manns MP et al 2001).

En 2011 se aprobaron los primeros agentes antivirales de acción directa (AAD), como boceprevir y telaprevir, destinados al tratamiento del genotipo 1 que combinados con las terapias habituales, aumentaron considerablemente las tasas de respuesta viral sostenida (RVS), pero no sin riesgos de toxicidad e interacciones que en casos de

enfermedad avanzada aumentan la posibilidad de descompensaciones e incluso la muerte (Jacobsen IM et al 2011), (Poordad F et al 2011), (Hézode C et al 2014). La manera de entender los tratamientos en la situación actual tras la reciente aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) ha cambiado drásticamente. Los nuevos fármacos se muestran mucho más eficaces y seguros, además de mejor tolerados que los tratamientos previos. Los nuevos antivirales de acción directa (AAD) presentan tasas de curación cercanas al 90% con menos efectos adversos, se pueden aplicar en pautas terapéuticas más cortas (normalmente 12 semanas) e incluso regímenes sin interferón / ribavirina (Lam BP et al 2015).

Sin embargo, la información que disponemos sobre eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) proviene de ensayos clínicos, que no reflejan las condiciones de uso de los fármacos en práctica diaria.

1.2 VHC

1.2.1 Estructura y genómica del VHC

El virus de la hepatitis C es un virus ARN de la familia Flaviviridae, género Hepacivirus (Robertson B et al 1998), (Lauer GM et al 2001).

El virus se compone de una envoltura lipoproteica que recubre una nucleocápside formada por la proteína del core vírico y el genoma del virus en su interior.

El genoma consta de una cadena sencilla de ARN de polaridad positiva de 9,6 Kb, con una sola región de lectura abierta (Open Reading Frame, ORF) que codifica una poliproteína precursora de 3011 aminoácidos y dos regiones no codificantes en los extremos 3' y 5' (Imagen 1). A partir de la región codificante (ORF) se forman las proteínas víricas individuales, estructurales y no estructurales. Las proteínas estructurales incluyen la proteína de la nucleocápside (core) y dos proteínas de cubierta, E1 y E2. Junto a la E2 se sintetiza una proteína de 7 kD, llamada P7 (Penin F et al 2004).

Representación esquemática de la estructura genómica del VHC

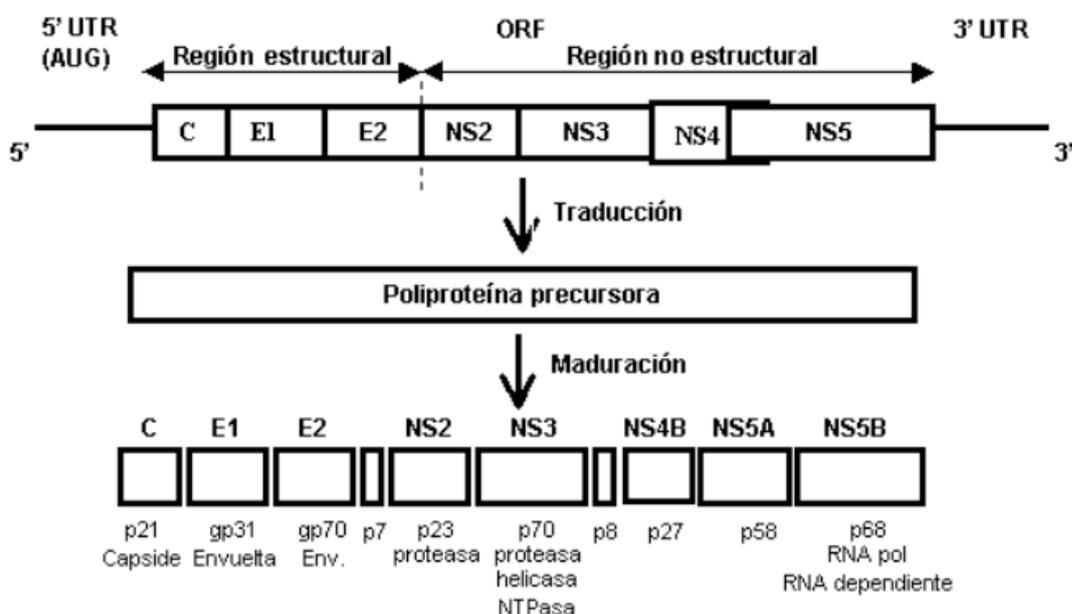


Imagen.1: Estructura genómica del virus C, adaptación de Penin et al 2004

La nucleocápside se sintetiza a partir de la región core (C), de 22 kD y 173 aminoácidos de longitud. La nucleocápside participa en el ensamblaje, encapsulación y unión de las regiones E1 y E2 (Hwang SB et al 1995) ,(Matsumoto M et al 1996), y en la modulación de la respuesta inmune y supresión de la síntesis de proteínas previa al inicio de la replicación viral (Imagen 2) (Shimoike T et al 1999).

Representación de la estructura del VHC

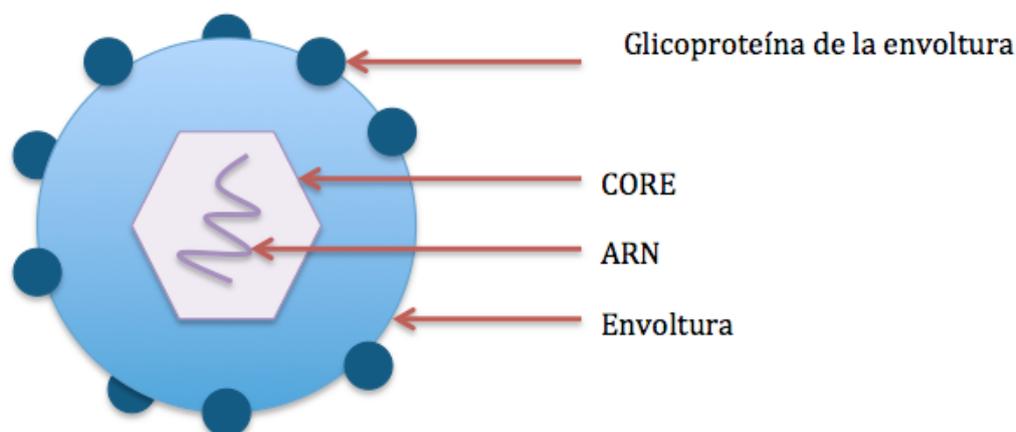


Imagen 2. Esquema de la estructura del VHC adaptado(Shimoike T et al 1999).

Las dos glicoproteínas de cubierta, E1 y E2, de 37 y 72 kD respectivamente, forman la envoltura y participan en la adhesión a las membranas celulares del huésped.

Se han descrito regiones hipervariables en E1 y E2 denominadas HVR1 y HVR2, que mutan espontáneamente durante el proceso de infección del huésped, implicadas en la existencia de cuasiespecies en un mismo individuo (Carrick RJ et al 1992), (Umlauf F et al 1996).

Las poliproteínas no estructurales denominadas NS2 y NS3 tienen las bases para codificar las proteasas que separan a NS2 y NS3. La NS3 también codifica proteínas con función serin-proteasa y ARN-helicasa, y es una de las regiones más estables (Jin L et al 1995). La región P7 tiene funciones de maduración de las glicoproteínas y en la ordenación del ensamblaje del virus. La región NS5A también codifica proteínas encargadas de la replicación y el ensamblaje. Asimismo, se le conoce implicación en la resistencia de los genotipos 1 al tratamiento con interferón, por lo que es también llamada región determinante de la sensibilidad al Interferón (ISDR). La región NS5B codifica una proteína que actúa como polimerasa de ARN dependiente de ARN (Penin F et al 2004), (Carrick RJ et al 1992), (Umlauf F et al 1996). La región NS4A codifica un cofactor de la serin-proteasa. La región NS4B está implicada en la creación del complejo de replicación viral (Penin F et al 2004).

El extremo 5', constituido por 341 nucleótidos, actúa en la activación de la traducción y replicación viral (punto de unión al ribosoma). Es el que se emplea en los estudios diagnósticos a través de la reacción en cadena de la polimerasa diagnóstica (PCR). Dada su estabilidad, se ha planteado como posible diana terapéutica durante el desarrollo de agentes antivirales ya que presenta analogías de hasta en el 98% entre todas las cepas de VHC hasta ahora secuenciadas (Penin F et al 2004).

El extremo 3', consta de dos regiones bien definidas de 40 y 98 nucleótidos e interviene en el inicio de la replicación de la cadena de polaridad negativa y en la unión con ciertas proteínas celulares (Penin F et al 2004), (Carrick RJ et al 1992), (Umlauf F et al 1996).

No se conoce con exactitud el mecanismo de replicación del VHC. Parece que una vez entra en el citoplasma de la célula huésped, perdería la cubierta y el genoma viral actuaría como un molde de transcripción de una molécula de ARN complementaria

(negativa). Esta molécula negativa serviría a su vez como un molde para la síntesis de la molécula ARN genómica (positiva). Las enzimas capaces de realizar estos pasos, serían proteínas codificadas por el propio virus (ARN polimerasa dependientes de ARN).

El VHC es un virus con una marcada variabilidad genética. El grado de variabilidad no es homogéneo a lo largo de todo su genoma, ya que no todas las regiones tienen la misma capacidad de mutar. Las regiones más estables del genoma son las no codificantes, es decir, los extremos 5' y 3' (Cocquerel L et al 2006).

En la región de lectura abierta (ORF) los genes más estables son los que se codifican en NS3 y NS4. Las regiones que codifican la envoltura (E1 y E2/NS1) son las más variables. En esta región se encuentran HVR1 y HVR2 (hipervariables) (Penin F et al 2004).

La respuesta inmunitaria del huésped va dirigida contra las proteínas de la envoltura. Los cambios en estas regiones hipervariables originarían modificaciones de la envoltura que permitirían al virus escapar de la respuesta inmune desencadenada en el huésped ante su presencia, eludiendo su reconocimiento y dando lugar así a la cronicación de la infección. Por otra parte, esta gran variabilidad supone un gran reto a la hora de obtener una vacuna eficaz (Domingo E et al 1997).

El virus de la hepatitis C es uno de los virus con mayor grado de diversidad genética que se ha estudiado hasta el momento. La heterogeneidad genética que presenta puede ser intragenómica, dando lugar a las cuasiespecies víricas, e intergenómica, que da lugar a los genotipos y subtipos (Simmonds P et al 2004).

Los dos principales factores que explican la elevada variabilidad genética son la elevada cinética de replicación viral (10¹² partículas diarias en la infección crónica) y la baja fidelidad de la ARN polimerasa responsable de la replicación. La variabilidad intergenómica da lugar a los conceptos de genotipo y subtipo. Se denominan genotipos a aquellos genomas cuyo grado de homología se encuentra entre el 66-69%; se designan con un número arábigo y, hasta el momento, se han descrito 6 genotipos mayores y dos o más subtipos por cada uno, denominados con letras, según la clasificación de Peter Simmonds (Simmonds P et al 2004). Dentro de un mismo genotipo, cuando el grado de homología se encuentra entre el 77-80%, se habla de subtipo y se designan con una

letra, que seguirá al número que nombra al genotipo (Robertson B et al 1998), (Simmonds P et al 2005). Imagen 3 (Lau JY et al 1996).

Tabla 1: Distribución geográfica de los genotipos y subtipos del VHC.

Genotipos	Subtipos	Distribución Geográfica
Genotipo 1	Subtipos:1a;1b.	EEUU, América Latina y Europa (60-75% de los casos)
Genotipo 2	Subtipos:2a; 2b	EEUU, América Latina y Europa (menos común)
Genotipo 3		India, Asia y Australia (más común) EEUU, América Latina y Europa (menos común)
Genotipo 4		África y el Oriente Medio
Genotipo 5		África del Sur
Genotipo 6		Hong Kong y Vietnam

Tabla1 : Genotipos y subtipos de VHC y su distribución mundial(Lau JY et al 1996)

En nuestro país, el genotipo más frecuente es el 1, concretamente el subtipo 1b que lo poseen más del 70% de las personas infectadas, seguido del genotipo 3 (12-17%), el genotipo 4 presente en el 7% de la población y el menos frecuente, el genotipo 2 (1-3%). El genotipo 3 (especialmente el 3A) es muy prevalente entre los usuarios de drogas por vía parenteral en Europa. Los genotipos 5 y 6 son anecdóticos (García M et al 2002).

La determinación del genotipo del VHC es esencial, ya que el tipo y duración del tratamiento variará según a que genotipo nos enfrentemos.

1.2.2 Epidemiología de la infección del VHC.

Los estudios de prevalencia comenzaron cuando fue posible la demostración de anticuerpos frente al virus (Anticuerpos anti-VHC) en los años 90 del siglo pasado (hasta entonces se la conocía como hepatitis no A no B).

La prevalencia global estimada es del 2-3%, correspondiendo a un total de 130-150 millones de infectados en el mundo, con una prevalencia variable según el país (Imagen 4) (WHO).

Prevalencia Mundial de la infección del VHC

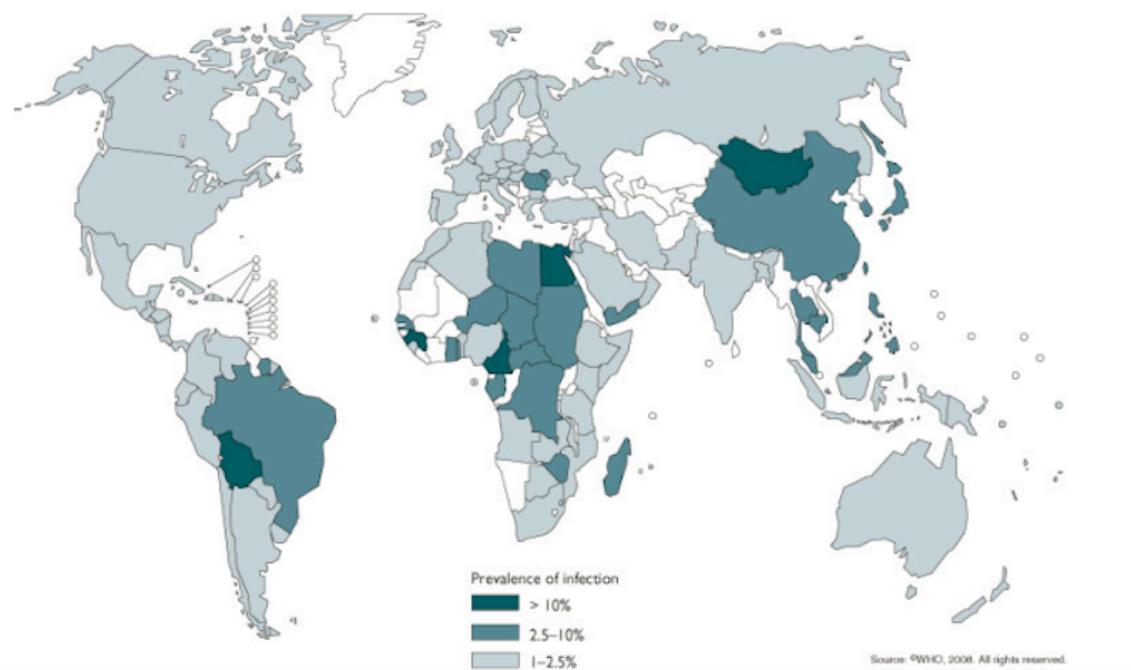


Imagen 3: Prevalencia de infección por VHC en el mundo WHO

El virus de la hepatitis C se transmite por vía sanguínea. Los modos de contagio son los descritos a continuación WHO.

- Por vía parenteral:
 - Transfusiones
 - Hemodiálisis.
 - Trasplante de órganos.

- Uso de drogas por vía parenteral
- Nosocomial
- Ocupacional (en el ambiente hospitalario)
- Por vía no parenteral
 - Transmisión vertical: Durante el embarazo si los niveles de VHC son detectables en suero materno o durante el parto
 - Sexual
 - Vía intrafamiliar (por uso de utensilios de aseo compartidos)

La hepatitis C no se transmite a través de la leche materna, los alimentos o el agua, ni por contacto ocasional con una persona infectada (WHO).

Debido a su modo de transmisión, la infección por el VHC está íntimamente relacionado con el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH), existiendo unos 2.3 millones de personas coinfectadas a nivel mundial. Según los últimos datos aportado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) se estima que el 22 % de los infectados por el VIH está coinfectado por el VHC. (SEIMC 2015)

1.2.3 Signos y síntomas. Diagnóstico.

El período de incubación de la hepatitis C puede variar de dos semanas a seis meses. Tras la infección inicial, aproximadamente un 80% de las personas no presenta ningún síntoma. Los pacientes con infección aguda pueden presentar sintomatología de cuadro pseudogripal: fiebre, cansancio, hiporexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria (orinas oscuras), acolia (heces claras), dolores articulares. En algunas ocasiones, si la reacción inflamatoria es importante, pueden presentarse síntomas de insuficiencia hepática como alteración de la coagulación e ictericia (coloración amarillenta de la piel y las conjuntivas).

Dado que la infección aguda por el VHC es generalmente asintomática, su diagnóstico precoz es muy infrecuente (WHO). Las personas que desarrollan una infección crónica



por el VHC, pueden permanecer sin diagnóstico durante largos periodos de tiempo hasta que la inflamación crónica provoca cambios fibróticos en el parénquima y aparecen síntomas en relación con la insuficiencia hepática y la redistribución vascular (Seeff et al 2002).

Por este motivo, siguen existiendo contagios a pesar de las medidas que se han ido introduciendo en los diferentes países para el control de esta enfermedad, como por ejemplo, los materiales de un solo uso y esterilización de material quirúrgico, determinación de anticuerpo anti-VHC en los hemoderivados, y la difusión de medidas higiénicas para evitar el contagio.

La infección por el VHC se diagnostica siguiendo varios métodos basados en el reconocimiento de ARN viral o de los anticuerpos anti-VHC que se generan tras la primoinfección. Es decir, podemos identificar a los sujetos que hayan estado en contacto con el virus mediante la detección de anticuerpos anti-VHC a través de un examen serológico. Si la determinación de anticuerpos es positiva se debe realizar una prueba mediante técnicas de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el ARN del VHC en tejido o sangre periférica del sujeto y así confirmar la infección (Morishima C et al 1999).

Entre el 15 y el 45% de las personas infectadas con el VHC eliminan espontáneamente la infección, sin necesidad de tratamiento pero los análisis serológicos de anticuerpos anti-VHC persistirán positivos aunque ya no estén infectados. Lo mismo ocurrirá en los sujetos tratados y curados. Por este motivo la monitorización intra y post-tratamiento deberá realizarse con la detección de ARN viral y no con las pruebas serológicas (Pawlotsky JM et al 2002).

Ante la sospecha de infección aguda debe solicitarse igualmente la reacción en cadena de la polimerasa del ARN del VHC ya que se conoce un periodo ventana, en el que los anticuerpos anti-VHC no son detectables pero sí el ARN viral (Morishima C et al 1999).

Las alteraciones analíticas se caracterizan por un aumento muy importante de las concentraciones de ARN viral tras la primoinfección que aparecen en las primeras 2 semanas y pueden mantenerse durante unos 2 meses, seguidas de un aumento

progresivo de enzimas de citolisis, normalmente detectables a partir de las 5-6 semanas tras la infección, que pueden permanecer alteradas hasta los 3 meses, momento en el que, de cronificarse la enfermedad, los niveles descenderán progresivamente, pudiendo elevarse puntualmente como respuesta a descompensaciones. Los anticuerpos anti VHC son detectables a partir de 6-12 semana tras la primoinfección y, como comentábamos previamente, se mantienen de por vida (Merican I et al 1993).

La evolución de los niveles de ARN, anticuerpos anti-VHC, y concentraciones de enzimas hepáticas se muestran en el siguiente eje cronológico (Imagen 5).

Eje cronológico evolutivo de la infección del VHC

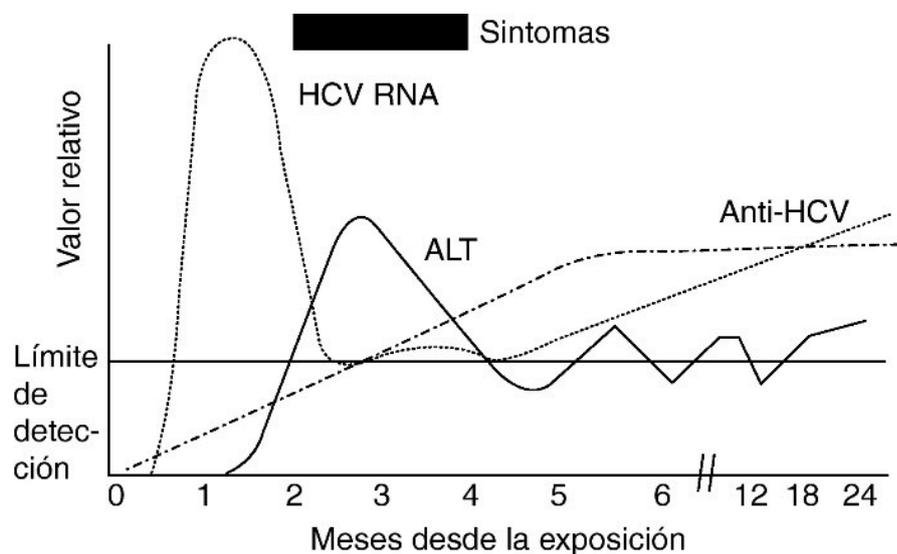


Imagen 4: Evolución de las concentraciones de ALT, anticuerpos anti-VHC, ARN viral y síntomas en la infección por el VHC (Esteban JI et al 2006)

Además de todos estos parámetros, se debe realizar una prueba de laboratorio para identificar el genotipo VHC del sujeto. Como explicábamos en apartados previos, existen seis genotipos del VHC conocidos debido a la alta variabilidad genómica que presenta. Incluso existe la posibilidad de que un mismo sujeto esté infectado por virus de diferentes genotipos. Dado que la respuesta al tratamiento dependen de qué tipo y subtipo de virus se esté tratando es fundamental conocer este dato junto con el grado de

daño hepático para determinar la orientación del tratamiento y la gestión de la enfermedad (Consenso AEEH).

1.2.4 Seguimiento.

Una vez que se haya diagnosticado la hepatitis C crónica a un sujeto se deberá evaluar el grado de daño hepático (fibrosis o cirrosis). Según el grado de afectación se establecerá la indicación de tratamiento, la posible respuesta al mismo y la evolución posterior (Consenso AEEH).

La valoración del daño hepático puede hacerse por biopsia hepática o por diversas pruebas no invasivas como la evaluación clínica, pruebas de imagen (de ellas, la más ampliamente utilizada, es la elastografía -Fibroscan®-), o los marcadores séricos.

La biopsia hepática es el mejor método para valorar la actividad necroinflamatoria (grado) y la fibrosis (estadio). Es una prueba invasiva que se realiza habitualmente guiada por ecografía. Se obtienen unos cilindros de material hepático para su análisis anatomopatológico. Presenta ciertas limitaciones ya que la muestra recogida es de pequeño tamaño y puede no ser representativa de las alteraciones de todo el parénquima hepático, además, deben tenerse en cuenta los riesgos de la técnica (hemoperitoneo, infecciones...).

Por ello, y dado que actualmente existen otros métodos alternativos, la indicación de biopsia hepática queda relegada a aquellos casos en los que haya que descartar patologías asociadas o dudas diagnósticas que no puedan resolverse por otros medios (Consenso AEEH).

Por otro lado disponemos de pruebas no invasivas, la más utilizada en nuestro medio es la elastografía (Fibroscan®) (Castera L et al 2008). Este método permite evaluar la elasticidad hepática y asociarla con el grado de fibrosis hepática. Presenta una gran ventaja frente a la biopsia hepática al no ser invasiva. Su uso se generalizó en hepatopatía crónica por infección por VHC, aunque posteriormente se fue adaptando a



otros tipo de hepatopatía crónica. El Fibroscan® utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. Primero se emite el pulso mecánico que produce una onda elástica que se transmite a través del tejido. Posteriormente, la onda de ultrasonidos, que sigue a la onda mecánica, mide la velocidad de propagación de la onda elástica en el interior del tejido. Según la velocidad la onda elástica podemos determinar la elasticidad o rigidez del tejido y determinar el grado de fibrosis que presenta (cuanta mayor rigidez, más rápido se transmitirá la onda). El resultado se expresa en kilopascales (kPa) (Sandrin L et al 2003). Imagen 6.

Tabla para la interpretación de los resultados del Fibroscan®

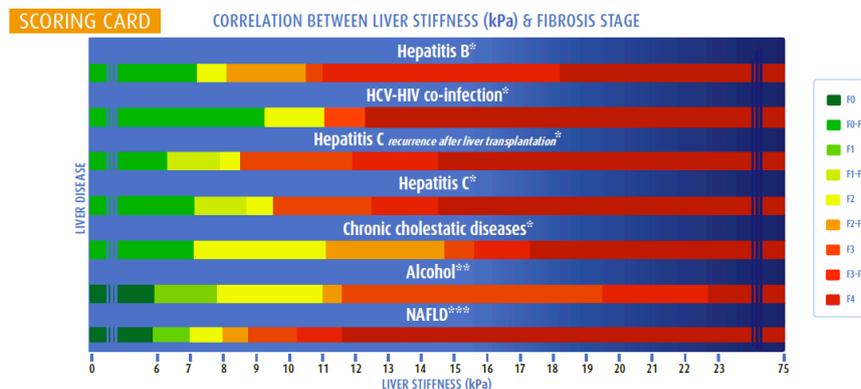


Imagen 5: Tabla de correlación entre resultado Fibroscan® en kPa y el grado de fibrosis hepática.

La elastografía es un método fácil de utilizar, que puede ser realizado por personal no médico y con una curva de aprendizaje corta (50-100 exploraciones). La interpretación debe ser realizada por personal médico con conocimiento de las características de las pruebas y sus limitaciones (tales como obesidad, inflamación aguda...) (Kettaneh A et al 2007).

En los casos en los que la elastografía no sea concluyente o no se pueda realizar pueden tenerse en cuenta otros métodos no invasivos como el análisis de biomarcadores. Entre ellos los más habituales son el Fibrotest® y el APRI. Estos métodos permiten estimar el grado de fibrosis hepática a través de formulas complejas. Presentan una buena precisión diagnostica para estadios leves (F0-1) o severos (F4), siendo menos útiles para

diferenciar entre estadios intermedios. El modelo APRI (AST Plateles Ratio Index) obtiene el grado de fibrosis de la división del numero de veces que el AST supera el limite superior de la normalidad entre las plaquetas x 100 del paciente. (Schiavon Lde L, et al 2014) Imagen.7

Formula del modelo de APRI y su interpretación.

$$((\text{AST} / \text{Valor normal AST}) / \text{Plaquetas}) * 100$$

<u>Grado de Fibrosis</u>	<u>Modelo APRI</u>
F0-F1	<0,5
F2	0,5-1,5
F3-F4	>1,5

Imagen 6: Formula del modelo de APRI y su interpretación.

Por otro lado el Fibrotest® se obtiene de una ecuación patentada que incluye los siguientes parámetros: edad, sexo, GGT, Bilirrubina Total, haptoglobina, apolipoproteina A1, alfa-2-macroglobulina.

Igualmente, debe analizarse el estado funcional hepático con escalas como la Child-Pugh o MELD (Model of End-stage of Liver Disease). La escala de Child-Pugh es un modelo iniciado en 1964 por Child y Turcotte, y modificada posteriormente por Pugh en 1972, para la estadificación del riesgo quirúrgico de la enfermedad hepática (Lucey M.R. et al 1997).

Actualmente se utiliza para determinar el riesgo de complicaciones asociadas a la hepatopatía crónica. La escala de Child-Pugh valora parámetros analíticos como la coagulación (INR), el estado nutricional (albumina) y la bilirrubina total, y parámetros clínicos como la ascitis y la encefalopatía. Estos últimos se valoraran de forma subjetiva por el clínico (Christensen E et al 1984) Imagen 8.

Escala de Child-Pugh y su interpretación

Escala de Child-Pugh			
Punto	1	2	3
Bilirrubina	≤ 2	2-3	> 3
Albumina	$> 3'5$	3'5-2'8	$< 2'8$
INR	$< 1'8$	1'8-2'3	$> 2'3$
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	Ausente	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Ptos	Supervivencia al año	Supervivencia a los 2 años
Grado A: Compensada	5-6	100%	85%
Grado B: Compromiso funcional significativo	7-9	80%	60%
Grado C: Descompensada	10-15	45%	35%

Tabla 2: Escala de Child-Pugh y su correlación con la supervivencia al año y a los 2 años (Lucey MR et al 1997).

Por este motivo se ideó la escala MELD (Model of End-stage of Liver Disease) para reducir la variabilidad inter-observador y aumentar la reproducibilidad. La primera vez que se utilizó fue en 2000, su objetivo era predecir el riesgo de mortalidad de los pacientes según su disfunción hepática. Su cálculo es complicado, se trata de una fórmula matemática con logaritmos utilizando valores analíticos. Imagen 8 (Malinchoc M et al 2000).

Fórmula escala MELD

$$\text{MELD Score} = (9.6 * \ln(\text{Creatinina})) + (3.8 * \ln(\text{Bilirrubina})) + (1.12 * \ln(\text{INR})) + 6.43$$

Imagen 7: Fórmula matemática para el cálculo de la escala MELD

Una de las principales ventajas del MELD (Model of End-stage of Liver Disease) sobre el Child-Pugh es que el resultado se obtiene de un análisis multivariante, por lo que el peso de cada variable es distinto según su peso predictivo real (en la Child-Pugh todas las variables tienen el mismo valor) (Kamath P et al 2002). Además, las variables se incluyen en la fórmula con su valor numérico total, no como ocurre en la Child-Pugh, donde, por ejemplo, un paciente con 2,4 de INR tendría la misma puntuación que uno con 7. Por otro lado, en la valoración de mortalidad a corto plazo es mejor que la escala Child-Pugh porque incorpora los valores de creatinina, un parámetro de supervivencia bien conocido en los pacientes hepatópatas. Sin olvidar su objetividad. Sin embargo, la escala Child-Pugh a pesar de sus inconvenientes, sigue aportando una buena capacidad pronóstica, que unido a su facilidad de uso sigue presentándose como un recurso muy útil (Kamath P et al 2001).

Con estos datos se establece el riesgo de cada paciente y se adaptan las visitas en consulta al igual que la realización de pruebas de imagen y análisis de control.

1.3. Poblaciones diana.

Todos los pacientes con hepatitis crónica C (HCC) son candidatos a tratamiento antiviral. Tanto mono infectados como coinfectados por VIH, naives (sin tratamiento previo), como no respondedores a tratamientos previos, independientemente del régimen terapéutico recibido. Exceptuándose aquellos cuya expectativa de vida sea inferior a los 12 meses por comorbilidades independientes a su hepatopatía, (WHO), (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015).

Para la elección del adecuado esquema terapéutico, los pacientes deben ser caracterizados como naives (sin tratamiento previo) o, en caso de haber sido tratado previamente, como respondedor nulo o recaedor (Consenso AEEH).

Es necesario evaluar clínicamente al paciente, determinar la severidad de la enfermedad hepática. Para ello utilizaremos la elastografía o fibrotest, y, en casos concretos, la biopsia hepática, para conocer el grado de fibrosis. En casos de cirrosis establecida, hay que discriminar entre enfermedad compensada y descompensada. Además hay que identificar la presencia de manifestaciones extrahepáticas del VHC (WHO), (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015).

Desde el punto de vista virológico, se debe conocer el genotipo y el subtipo así como la carga viral, recomendándose la utilización de métodos sensibles (límite de detección de 10- 15 UI/ml o <65 copias/mL) y de rápida disponibilidad.

Una vez categorizado al paciente desde ambas perspectivas, se prioriza el tratamiento atendiendo a las siguientes situaciones (Consenso AEEH).

- Fibrosis avanzada (de F2 a F4)
- Pacientes en lista activa de trasplante hepático
- Trasplantados hepáticos con recidiva de la infección
- Trasplantados no hepáticos con hepatitis por VHC (independientemente del grado de fibrosis)
- Pacientes no respondedores a triple terapia
- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas del VHC

El tratamiento en pacientes con grados leves de fibrosis (F0, F1), puede ser diferido, aunque debe ser valorado de forma individualizada (WHO), (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015).

Pacientes con alto riesgo de transmisión y/o mujeres en edad fértil, independientemente de la situación de la enfermedad, deben considerarse para el

tratamiento. (Consenso AEEH), (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015).

Los regímenes de tratamiento libres de interferón deben ser de primera elección dados los efectos secundarios de este fármaco. (Consenso AEEH), (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015).

1.3.1 Cirrosis hepática

La infección crónica por VHC produce una inflamación de larga evolución que conllevará a diferentes estadios de fibrosis hepática. Este estado de inflamación crónica provoca cambios histológicos en el órgano hasta alcanzar la cirrosis. Estos cambios alteran el drenaje y correcto funcionamiento del hígado, manifestándose con diferentes síntomas como las varices esofágicas, la ascitis, la alteración de la coagulación... La velocidad de aparición de estos cambios depende de múltiples factores como el estado inmunitario, edad de infección, agresividad de la cepa... (D'Amico G et al 2006).

Las fases tempranas de la cirrosis son paucisintomáticas por lo que la enfermedad puede pasar desapercibida durante años, se conoce como cirrosis compensada. El segundo periodo o descompensación de la cirrosis se caracteriza por la aparición rápidamente progresiva de los síntomas antes descritos y el desarrollo de otras complicaciones como hemorragias digestivas, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática... (D'Amico G et al 2006).

Algunos de estos cambios, en estadios tempranos, pueden mejorar en caso de eliminar la causa de la inflamación.

El 30% de los afectados por la infección del VHC presentarán cirrosis (Gower E et al 2014).

1.3.2 Trasplante Ortotópico de Hígado

El trasplante ortotópico de hígado (TOH) consiste en la sustitución, en la misma posición anatómica, de un hígado enfermo por otro sano, para recuperar las funciones que hayan podido verse afectadas por hepatopatías crónicas o fulminantes, o en caso de aparición del hepatocarcinoma cuando no existen otras alternativas terapéuticas y cuando la esperanza de vida estimada del paciente al año sea inferior a la prevista de trasplantarse (EASL Guideline:Liver transplantation).

El trasplante hepático rara vez trata la causa desencadenante de la insuficiencia hepática, por ello es importante seleccionar a los pacientes, evaluando el riesgo-beneficio de la intervención quirúrgica, la inmunosupresión a largo plazo o la recidiva de la enfermedad, antes de incluirlos en lista. (EASL Guideline:Liver transplantation)

Actualmente la cirrosis por VHC constituye la principal indicación de trasplante hepático en Europa y EEUU, representando en adultos el 30-50% de las inclusiones en lista de espera. La supervivencia de los pacientes con enfermedad descompensada es del 50% a 5 años, comparada con el 91% de los pacientes con enfermedad no descompensada (Fattovich G et al 1997). Tras el trasplante, la supervivencia a los 5 años oscila entre el 60 y el 80% (Böker KH et al 1997).

Aunque la evolución es favorable, la reinfección supone un problema importante porque la infección postrasplante tiene una velocidad de progresión hacia la cirrosis mayor que la primoinfección, probablemente relacionada con la inmunodepresión a la que el paciente está sometido (Dickson RC et al 1996), (Wright TL et al 1992). Por ello, la supervivencia del injerto y del paciente pueden ser peores que la observada en pacientes con el virus de la hepatitis C (VHC) negativo (Forman LM et al 2002). La recidiva de la infección por VHC es prácticamente universal, ocurriendo en más del 95% de los casos en el primer mes postoperatorio. Las células mononucleares de sangre periférica pueden actuar como reservorios del VHC y contribuyen a la recidiva de la infección en el injerto (Feray C et al 1992).

La reinfección se caracteriza por la presencia de ARN detectado por PCR, tanto en sangre como en tejido hepático; sin embargo, su presencia no es sinónimo de enfermedad y algunos pacientes pueden presentar viremias elevadas sin daño hepático. Por esto, es

importante realizar una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico y diferenciar las alteraciones encontradas en las pruebas de función hepática, de otros procesos como el rechazo del injerto (Consenso AEEH) (Guías AEEH 2015-2017).

Del 50 al 100% de los pacientes desarrollan hepatitis crónica del injerto en los primeros 5 años post trasplante, y de éstos hasta el 30% desarrollan cirrosis (Gane EJ et al 1996), (Rosen HR et al 1996). Por ello, la disfunción del injerto secundaria a la reinfección es la causa más frecuente de mortalidad y de indicación de retrasplante en estos pacientes. Existe una forma especialmente grave de reinfección denominada “hepatitis colestásica fibrosante”, caracterizada por una elevada replicación viral, colestasis significativa y escasa citolisis. Se presenta en el 2 al 10% de los casos y evoluciona rápidamente hacia el fracaso del injerto (Gane EJ et al 1996), (Rosen HR et al 1996).

Se han descrito factores que pueden influir en la gravedad de la recidiva y condicionar un mayor grado de fibrosis (Imagen 8); sin embargo, los estudios han sido contradictorios y no existe evidencia rotunda sobre la importancia de cada uno de ellos (Berebguer M et al 2001).

Factores asociados a la severidad de la reinfección VHC

Factor	Características
Del virus	-Genotipo 1b -CV elevadas
Del donante	- Histocompatibilidad HLA - Edad avanzada - Donante vivo
Del receptor	- Raza negra o asiática
De la cirugía	- Tiempo de isquemia prolongado
De la inmunosupresión	- Episodio de rechazo - Ciclos de corticoides - OKT3

Tabla 3: Factores asociados a la severidad de la reinfección postTOH (Berebguer M et al 2001)



1.3.3 Nefropatía, diálisis y trasplante renal

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es muy frecuente entre los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que están en hemodiálisis. Estudios recientes han demostrado que el VHC puede incrementar el riesgo de muerte en esta población y parece tener un efecto negativo en la evolución a largo plazo del injerto del paciente con trasplante renal (Mathurin P et al 1999).

Aunque se han logrado avances en cuanto a la prevención de la hepatitis C, el tratamiento para esta enfermedad entre los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis continúa siendo un reto.

Por otro lado, la insuficiencia renal crónica es una condición relacionada con el envejecimiento. Dada la lenta progresión de la infección por el VHC, la hepatopatía crónica en fase avanzada aparece en sujetos que suelen tener una mayor edad y, por lo tanto, es relativamente frecuente que presenten insuficiencia renal crónica (EALS Practice Guideline).

Sin olvidar que el VHC, por su linfotropismo, está relacionado con manifestaciones extrahepáticas que pueden afectar al glomérulo durante el curso de la enfermedad como, por ejemplo, la crioglobulinemia mixta que se explicará en próximos apartados (Blackard JT et al 2006).

Por ello, la población infectada por VHC y con insuficiencia renal crónica con necesidad o sin ella de hemodiálisis debe considerarse de forma aparte.

Según el documento del II Consenso para el tratamiento de la hepatitis C de la asociación Española para el estudio del Hígado, los enfermos con insuficiencia renal crónica en estadio III (filtrado glomerular entre 30 y 59 ml/min/1,75 m²) son candidatos a recibir tratamiento libre de interferón diseñado en función del genotipo viral al igual que los enfermos trasplantados renales infectados con VHC (Consenso AEEH) (Guías AEEH 2017).

Los inmunosupresores no interactúan significativamente con los antivirales de acción directa a excepción de la combinación paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y dasabuvir. El

uso de esta combinación exige el ajuste cuidadoso de las dosis de los inmunosupresores, especialmente los inhibidores de la calcineurina.

1.3.4 Manifestaciones extrahepáticas.

Las manifestaciones extrahepáticas del VHC son frecuentes. Hasta el 38% de los infectados pueden presentar, al menos, una de ellas (Cacoub P et al 2000). En la mayoría de los casos, estas manifestaciones parecen estar directamente relacionadas con la presencia del virus de la hepatitis C debido a su linfotropismo, y su eliminación se relaciona con el control de las mismas (Blackard JT et al 2006). Sin embargo, algunas de ellas pueden presentar reagudizaciones en relación con el uso de interferón, por ello las nuevas terapias antivirales se presentan como una opción plausible para su control.

A continuación describimos las manifestaciones extrahepáticas más comunes:

- a. La crioglobulinemia mixta, patología relacionada con el depósito de inmunocomplejos (Ig M monoclonal o Ig G policlonal que precipitan a $T^{\circ} < 37^{\circ}C$) que se manifiesta con signos de vasculitis de pequeño vaso, mejora cuando se instaura tratamiento antiviral, y desaparece si se obtiene respuesta viral sostenida (Dammacco F et al 2013). Su manifestación más frecuentes es en forma de glomerulonefritis membrano-proliferativa cuya presentación clínica fundamental el la proteinuria y la microhematuria. El interferón puede inducir exacerbación clínica y en la actualidad se desaconseja su uso. Por lo que es una indicación de tratamiento antiviral libre de interferón, que podrá administrarse de forma aislada o asociado a medidas dirigidas a reducir la población de linfocitos B monoclonales (plasmaféresis, rituximab, y otros) (Gagnani L et al 2015).
- b. El linfoma no Hodgkin de células B, también parece estar asociado a la infección crónica por VHC por el ambiente hiperinmune que este provoca. En el caso del linfoma no Hodgkin de bajo grado la respuesta viral sostenida



puede inducir la remisión de la enfermedad oncológica, y en tumores más agresivos, el tratamiento combinado con citorreductores puede controlar la enfermedad (Michot JM et al 2015). Estos enfermos necesitan un enfoque multidisciplinario y la colaboración obligada de hepatólogos y oncohematólogos.

- c. La resistencia a la insulina, con o sin diabetes mellitus de tipo 2, se ve facilitada por la infección crónica por VHC y, a su vez, agrava la evolución de la hepatopatía e incrementa el riesgo cardiovascular. La respuesta viral sostenida gracias al tratamiento antiviral mejora la resistencia a la insulina (Aghemo A et al 2012). Los enfermos con infección crónica por VHC sin diabetes manifiesta deben someterse periódicamente a la determinación de HOMA (Homeostatic Model Assessment). La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus de tipo 2 deben considerarse criterios de priorización para el tratamiento antiviral de acuerdo con las directrices generales de los documento de consenso (Consenso AEEH).
- d. Otras manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección crónica por VHC, especialmente la fatiga crónica, el liquen plano y la porfiria cutánea tarda, pueden mejorar si se obtiene RVS tras el tratamiento antiviral, pero la evidencia disponible con los nuevos antivirales no es suficiente para establecer criterios de priorización en el tratamiento (Shengyuan L et al 2009).

1.3.5 Infección VIH

Unos 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%. Siendo la transmisión parenteral la vía más frecuente de coinfección.

En comparación con las personas no infectadas por VIH, los individuos seropositivos tienen, en general, seis veces más probabilidades de tener hepatitis C (Platt L et al, 2016).

Esta coinfección supone una complicación añadida, en primer lugar por el gran número de personas afectadas, además de por la complejidad del manejo de estos pacientes (peores adherencias, mayor número de interacciones...), sin olvidar el impacto negativo de la infección por VIH en la evolución natural de la hepatitis C (Soto B et al 1997), (Graham CS et al 2001).

En varios estudio de cohortes de coinfectados se ha evidenciado una más rápida evolución a cirrosis en esta población, sobre todo en relación a los niveles bajos de CD4 y mayor riesgo, por este motivo, de desarrollar hepatocarcinoma a edades más tempranas (Bica I et al 2001). Además de una menor tasa de curación espontanea que la evidenciada en los sujetos sanos debido a la alteración de la respuesta inmune y niveles más altos de ARN-VHC en sangre, lo que a su vez incrementa el riesgo de contagio. Igualmente, se consideran una población de riesgo para la reinfección, por lo que se aconsejan seguimientos anuales en caso de no exposición (serología negativa) o tras la curación (AASLD Practice Guidance 2015).

Tras la introducción de terapia antirretroviral disminuyó la mortalidad por causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sus complicaciones, aumentando notablemente la longevidad de esta población y la morbimortalidad asociadas a la hepatopatía crónica (Bica I et al 2001), (Soriano V et al 1999).

Hasta la reciente aparición de los nuevos antivirales de acción directa la decisión de tratar a estos pacientes debía valorarse de forma individualizada y precisa, debido a la toxicidad de las antiguas pautas terapéuticas y sus interacciones con los fármacos antirretrovirales (Dietrich DT et al 1999).

En el panorama actual, con las nuevas pautas de tratamiento libres de interferón y ribavirina, debe considerarse el tratamiento de todos los paciente coinfectados, priorizando aquellos con grados de fibrosis de F2 a F4 o manifestaciones extrahepáticas, ya que la respuesta viral sostenida (RVS) ha demostrado una reducción significativa del riesgo de descompensación hepática, hepatocarcinoma, trasplante hepático y muerte por la hepatopatía crónica (Pineda JA et al 2007), (Berenguer J et al 2009). Pero además, en este grupo de población, la respuesta viral sostenida (RVS) parece reducir, el riesgo de progresión de la infección por VIH y las muertes de causa no hepática. Estos

beneficios se obtienen no solo en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis, sino también en pacientes con fibrosis moderada (F2) (Berenguer J et al 2014).

Dado que las interacciones entre los antivirales de acción directa (AAD) y el tratamiento antirretroviral son cada vez menos frecuentes y mejor manejables, se aconseja iniciar el tratamiento lo antes posible una vez controlada la replicación del VIH (EALS Practice Guideline), (AASLD Practice Guidance 2015), (Consenso AEEH) (Guías AEEH 2017).

Las pautas de tratamiento de la hepatitis C crónica basadas en los antivirales de acción directa (AAD) recomendadas en pacientes coinfectados por VIH y VHC son, en términos generales, las mismas que en monoinfectados por el VHC (Kohli A, et al 2014) (EALS Practice Guideline), (AASLD Practice Guidance 2015), (Consenso AEEH).

1.4. Tratamientos

El tratamiento convencional basado sólo en interferón pegilado más ribavirina (peg-IFN- α /RBV), provoca numerosos efectos secundarios, es de larga duración y con baja tasa de curación. Esto impulsó al desarrollo de fármacos más específicos, como los inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir o telaprevir), que combinados con la terapia clásica permitían tasas de curación de entre el 75-85% (Hézode C et al 2014), reduciendo el tiempo de tratamiento a 24-48 semanas. Sin embargo, la triple terapia presentaba los efectos secundarios propios de la terapia clásica más los de los inhibidores de la proteasa, tales como exantema y anemia.

El avance de la investigación ha permitido la aparición de nuevos antivirales de acción directa contra las proteínas del virus, como la proteasa NS3, la proteína NS5A ó la polimerasa NS5B, que han mostrado una gran efectividad con mínimos efectos secundarios y que, en combinación, aumentan la tasa de éxito del tratamiento hasta el 95%, incluso en ausencia de interferón (González-Grande R et al 2016).

1.4.1 Terapias previas

A. Terapia clásica

a. Peg-Interferón alfa

Se trata de un agente inmunoestimulante que se obtiene a partir de la conjugación del reactivo PEG (bis-monometoxipolietilenglicol) con el interferón alfa-2a. Presenta acción antiviral, inmunomoduladora, y antiproliferativa.

La molécula de interferón ha ido sufriendo modificaciones desde su primera versión para intentar aumentar sus efectos antivirales y reducir las reacciones adversas hasta la versión actual pegilada.

El peg-interferón al reaccionar con los receptores de la membrana celular activa o reprime la expresión de determinados genes y por tanto las proteínas que estos codifican, alterando de este modo el metabolismo celular e interfiriendo en la replicación viral y la síntesis de proteínas, inhibiendo el ciclo vital del VHC (Hoofnagle JH et al 2006).

La dosis recomendada es de 180 microgramos una vez a la semana administrada por vía subcutánea en el abdomen o en el muslo, en combinación con ribavirina por vía oral o en monoterapia.

En caso de monoterapia la pauta de tratamiento recomendada es de 48 semanas con tasas de respuesta de hasta el 30%.

Los efectos adversos frecuentes engloban: hiporexia, trastornos psiquiátricos, alopecia, trastornos digestivos, cuadro pseudogripal, aumento del riesgo de infecciones, coagulopatía, anemia, taquiarritmia y alteraciones tiroideas.

b. Ribavirina

Nos encontramos ante un análogo de guanosina sintético, es una molécula de 1- β -D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida de unos 244 Dalton de peso molecular aproximadamente.



Se le conocen varios mecanismos de acción como la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa a través de la depleción de los niveles intracelulares de trifosfato, la inhibición del extremo no codificante 5' del ARN viral, la inhibición de la ARNm-guaniltransferasa y con ello la síntesis del ARN vírico y de la ARN-polimerasa, la alteración del balance entre citoquinas proinflamatorias (Th1-like) y antiinflamatorias (Th2-like), y la inducción de mutaciones en el ARN (Crotty S et al 2000).

Ampliamente utilizada para el tratamiento frente a virus ARN, se ideó para el control del virus sincitial respiratorio, evidenciándose posteriormente actividad in vitro frente al VHC (Bodenheimer HC et al 1997).

En monoterapia su actividad es leve, los virus expuestos mutan para evitar este efecto. Por este motivo se utiliza de forma combinada con otros fármacos.

De administración oral y con buena tolerabilidad, su dosis se ajusta al peso del paciente 1000 mg <75Kg y 1200 mg si superan dicho peso. Su presentación es en capsulas o comprimidos de 200mg cada uno.

Provoca numerosos efectos adversos, los más importantes a nivel hematológico como la hemólisis en relación con el estrés oxidativo de los hematíes al inhibir la inosina monofosfato deshidrogenasa (Bodenheimer HC et al 1997).

Otros de sus efectos adversos son la anemia, astenia, depresión, náuseas, vértigos, insomnio, anorexia, congestión nasal y tos.

Si durante el tratamiento, apareciese anemia con cifras de hemoglobina menores a 10g/dL, se deben reducir las dosis del fármaco o introducir eritropoyetina (EPO) para su control. Este efecto es reversible tras la suspensión del tratamiento, que deberá considerarse en caso de cifras de hemoglobina mantenidas inferiores a 8,5g/dl.

c. Pautas de la biterapia (Strader, D.R.et al; AASLD:2004), (AEEH Documento de consendo2006), (Dienstag JL et al 2006)

La duración del tratamiento combinado en la hepatitis C crónica depende del genotipo viral.

El tratamiento está establecido en 48 semanas, que podrá acortarse a 24 semanas en los siguientes casos:

- Genotipo 1 con baja carga viral basal (≤ 800.000 UI/ml) o genotipo 4 que sean ARN-VHC negativos en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24 de tratamiento (a valorar características basales del paciente que puedan prever mala respuesta a pautas cortas como el grado de fibrosis).
- Genotipo 2 o 3 con ARN-VHC detectable en la semana 4 deben recibir tratamiento durante 24 semanas independientemente de la carga viral antes del tratamiento.

B. Inhibidores de la Proteasa de primera generación

Los Inhibidores de la Proteasa (IP) de primera generación (boceprevir y telaprevir) hicieron su aparición en nuestro medio en 2012, aumentando la eficacia del tratamiento clásico del VHC y alcanzando tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de hasta el 75%. Sin embargo, a los ya conocidos efectos secundarios de la biterapia clásica hubo que añadir los propios de los inhibidores de la proteasa (exantema- telaprevir-, anemia -telaprevir y boceprevir-, disgeusia -boceprevir-). Además de necesitar largos periodos de tratamiento con reglas de parada en caso de no evidenciarse respuesta viral al inicio de tratamiento o durante el periodo de introducción de la biterapia (Poordad F et al 2011), (Hézode C et al 2014).

1.4.2 Nuevos Antivirales de acción directa actuales en nuestro medio

a. Inhibidores de la proteasa:

Bloqueadores de la proteasa sintetizada en la región del RNA viral NS3 que altera el ciclo vital del VHC. Entre ellos podemos encontrar a los antivirales de acción directa de primera generación como el telaprevir y el boceprevir con baja barrera genética. Se identifican con la terminación -PREVIR en su nombre.

Entre los nuevos antivirales encontramos:

- *Simeprevir (Olysio®)*: es un inhibidor pangenotípico. La dosis es de 150 mg (una cápsula) al día. La FDA (Food and Drug Administration) lo aprobó en 2014 para el tratamiento del genotipo 1 del VHC, en terapias combinadas. De excreción biliar, no se recomienda su uso en enfermedad hepática avanzada ni en pacientes con filtrado glomerular (FG) <30. No hay estudios en pacientes en diálisis. Contraindicado con muchos antirretrovirales y con la ciclosporina por interacciones al igual que con tratamiento anticonvulsivantes, macrólidos, antifúngicos o dexametasona. Se deben ajustar dosis de warfarina (Jacobson IM et al 2014).
- *Paritaprevir*: es un inhibidor de la NS3/4A proteasa, no está comercializado de forma individual, presenta baja barrera genética (Hussaini T et al 2016).
- *Grazoprevir*: inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC que es necesaria para la división proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y es esencial para la replicación del virus. Aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en enero de 2016. De uso combinado con Elbasvir (Zepatier®), está aprobado para genotipos 1a, 1b y 4, aunque ha presentado en modelos replicón actividad variable de forma pangenotípica. No requiere ajuste de dosis en paciente con insuficiencia renal de leve a grave, o con necesidad de hemodiálisis. Pero su uso está contraindicado en insuficiencia hepática moderada-grave (Child-Pugh B-C). Está contraindicada la administración simultánea con medicamentos que inhiben los transportadores OATP1B (rifampicina, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistato ciclosporina) ya que puede producir un aumento significativo de la concentración plasmática. Está contraindicada la administración simultánea con inductores o inhibidores de CYP3A o de gp-P ya que puede alterar significativamente las concentraciones plasmáticas (Lawitz E, et al 2015), (Kwo P, et al 2017).

b. Inhibidores de la región NS5A:

Estos fármacos bloquean la replicación viral. Se identifican con la terminación -ASVIR en su nombre.



- *Daclastavir (Daklinza®)*: inhibidor de la proteína no estructural NS5A que forma parte del complejo de replicación viral. Además, inhibe el ensamblaje del virión. De baja barrera genética. La dosis es de 60 mg una vez al día. La FDA (Food and Drug Administration) lo aprobó en 2014 para genotipos 1, 3 y 4 del VHC.

El 90% se elimina en heces. No requiere ajustes de dosis en paciente cirróticos ni en pacientes con insuficiencia renal. Se debe disminuir a la mitad la dosis si se administra conjuntamente con algunos antirretrovirales, claritromicina o antifúngicos. Hay que monitorizar las dosis de dabigatrán y digoxina durante el tratamiento y está contraindicado su uso junto con amiodarona (McCormack PJ et al 2015).

- *Ledipasvir*: potente inhibidor de la NS5A, de baja barrera genética. No se recomienda su uso en pacientes con Filtrado Glomerular (FG) <30. Presenta sinergia con el Sofosbuvir. Aunque su eliminación es biliar puede utilizarse en pacientes cirróticos incluso en caso de descompensación. Contraindicado su uso concomitantemente con amiodarona o rosuvastatina. Debe prestarse especial atención al utilizarlo con digoxina, dabigatrán, amlodipino, diltiacem, carvedilol o algunos inmunosupresores por alterar su metabolismo. Debe separarse su toma de la de los antsecretorios, al menos 12 horas por reducir estos su efecto (Bourlière M et al 2015).

- *Ombitasvir*: inhibidor pangenotípico de la NS5A, excreción por heces, está contraindicado su uso en pacientes con cirrosis hepática B-C de la clasificación de Child-Pugh. No requiere ajuste de dosis en pacientes nefrópatas pero presenta un importante número de interacciones, especialmente con antirretrovirales (Hussaini T et al 2016).

- *Velpatasvir*: Inhibidor de la NS5A (con acción sobre el complejo de replicación viral y sobre el ensamblaje del virion) aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 2016. De acción pangenotípica, presenta sinergia con el

Sofosbuvir. Puede emplearse en pacientes cirróticos. No necesita ajuste de dosis en paciente con insuficiencia renal leve o moderada pero no se ha estudiado su efecto en paciente con insuficiencia renal grave o terminal por lo que no se recomienda su uso en estos caso. Dado que se combina en un solo comprimido con Sofosbuvir (Eplclusa®) presenta riesgo de bradicardia severa y no esta recomendado su uso de forma concomitante con amiodarona excepto que no exista otra opción y bajo estrecha vigilancia. Potenciador del Tenofovir debe vigilarse su uso concomitante (Feld JJ et al, 2015) (Tran T, et al 2014).

- *Elbasvir*: Inhibidor de la NS5A (con acción sobre el complejo de replicación viral y sobre el ensamblaje del virion) aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en enero 2016. De uso combinado con Grazoprevir (Zepatier®) esta aprobado para genotipos 1a, 1b y 4, aunque ha presentado en modelos replicón actividad variable de forma pangénotípica. No requiere ajuste de dosis en paciente con insuficiencia renal de leve a grave o con necesidad de hemodiálisis. Pero su uso esta contraindicado en insuficiencia hepática moderada-grave (Child-Pugh B-C). Está contraindicada la administración simultánea con inductores o inhibidores de CYP3A o de gp-P ya que puede alterar significativamente las concentraciones plasmáticas. (Lawitz E, et al 2015), (Kwo P, et al 2017).

c. Inhibidores de la NS5B

Dentro de este grupo nos encontramos inhibidores nucleosidos y no-nucleosidos de la NS5B. Bloquean el lugar de elongación del RNA viral. Se identifican por la terminación -BUVIR.

- *Dasabuvir*: es un inhibidor no nucleosido de la NS5B polimerasa. De baja barrera genética. No comercializado de forma individual (Hussaini T et al 2016).

- *Sofosbuvir*: Inhibidor nucleósido de la NS5B pangenómico, con alta barrera genética, con una excreción renal de alrededor del 80 % por lo que no se recomienda su uso en Filtrado Glomerular (FG) < 30 o en insuficiencia renal tributaria de hemodiálisis. Contraindicado su uso con amiodarona por el riesgo de bradicardias graves (Broulière M et al 2015).

1.4.2.1 Combinaciones actuales (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015-2017).

- a. Sofosbuvir + Simeprevir \pm Ribavirina
- b. Sofosbuvir + Daclatasvir
- c. Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)
- d. Ombitasvir(OBV)-Paritaprevir/Ritonavir(PTVR) y dasabuvir(DSV) (Viekira®)
- e. Sofosbuvir + Ribavirina
- f. Sofosbuvir + Biterapia Clásica
- g. Simeprevir + Biterapia Clásica

Nuevas incorporaciones en 2017:

- Elbasvir + Grazoprevir (Zepatier ®)
- Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa ®)

Nota: Ritonavir es potente inhibidor de la CYP3A4 enzima y administrado con los previos consigue aumentar la concentración plasmática, principalmente del paritaprevir.

Para comprender algo mejor estas combinaciones presentamos en la siguiente tabla los diferentes métodos de acción de los fármacos previamente descritos (Imagen 9).

Dianas de acción de los nuevos Antivirales de Acción Directa.

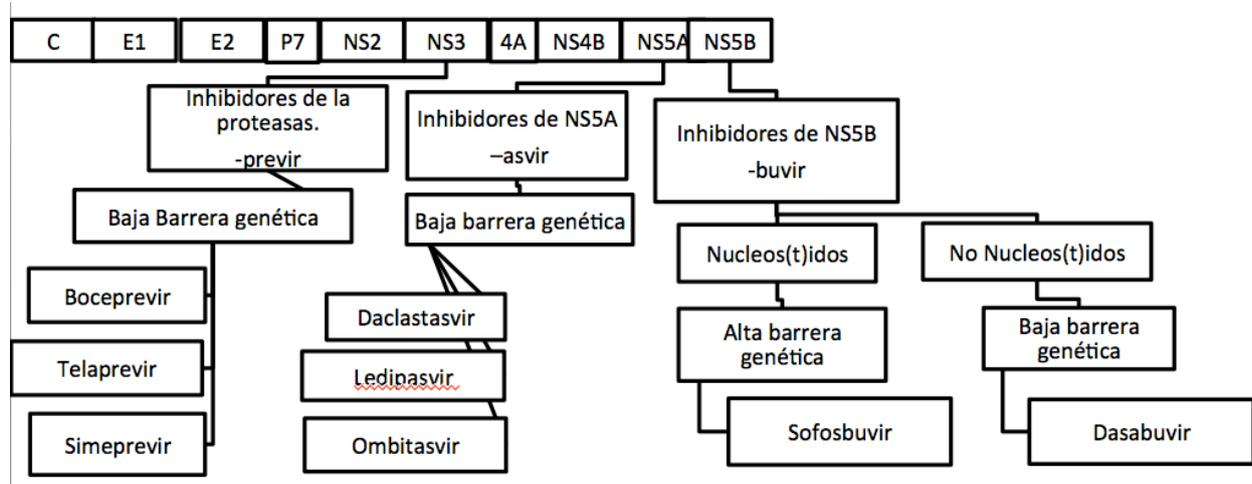


Imagen 8: Estructura genómica del VHC y lugares de acción de los nuevos AAD.

1.4.3 Efectos Adversos y Seguridad

Los nuevos antivirales de acción directa presentan un perfil de seguridad mejor al de la terapia clásica con o sin asociación con Inhibidores de la Proteasa de primera generación. En los ensayos clínicos, los pacientes permanecieron asintomáticos o presentaron efectos secundarios menores como la astenia, el insomnio, la cefalea o náuseas, que no alteraron sus actividades de la vida diaria. La aparición de anemia, neutropenia, linfopenia, hiperbilirrubinemia, fotosensibilidad, erupciones cutáneas o tos también se describieron en los ensayos clínicos pero con menor frecuencia. Al igual que efectos secundarios de más riesgo como las arritmias cardíacas. (Shahid, I et al, 2017) (Londoño MC, 2016)

Por otro lado no debemos olvidar que aunque presentan menores interacciones farmacológicas es algo que hay que comprobar antes de iniciar el tratamiento. Los antirretrovirales, antifúngicos y la amiodarona son los fármacos que más interacciones provocan con los nuevos antivirales de acción directa. Herramientas como *HEP drug interaction* (<http://www.hep-druginteractions.org/>) de la Universidad de Liverpool ayudan a identificar posibles interacciones de una forma rápida e individualizada.

De todos modos, dado el reciente uso de forma generalizada en práctica clínica real de estos regímenes terapéuticos aún es importante reflejar cualquier reacción adversa de tipo mayor que pueda aparecer.

1.4.4 Aplicabilidad

Las diferentes pautas de tratamiento deben igualmente adaptarse al paciente que vayamos a tratar considerando el genotipo del virus y sus comorbilidades, para poder ofrecerle la mejor estrategia terapéutica y reducir al máximo la posibilidad de aparición de efectos adversos o de fracaso del tratamiento (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015).

En primer lugar, tendremos en cuenta ante que genotipo nos encontramos. Desde el inicio de la aparición de los antivirales de acción directa (ADD) hemos objetivado un cambio en la eficacia de los tratamiento. Con las terapias iniciales de Peg-INF + RVB el genotipo 3 presentaba mayores tasas de curación; sin embargo, con las nuevas terapias, a pesar de conseguir mejores datos de respuesta viral sostenida (RVS) de forma global, el genotipo 3 presenta menores tasas de respuestas de las esperadas.

Las pautas de tratamiento empleadas al inicio del estudio con respecto al momento de presentación de este trabajo se han ido modificando con la información aportada por práctica clínica real y mayor experiencia de los ensayos clínicos. Las pautas de tratamiento a 2017 se adjuntan en el Anexo 1, las recogidas en este apartado son aquellas recomendadas por las diferentes guías de práctica clínica y organismos nacionales e internacionales que se siguieron para decidir que tratamiento se pautaría adaptado al tipo de paciente en 2015-2016.

1.4.4.1 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 1

A. Sofosbuvir (SOF)+ interferón pegilado (PEG)+ Ribavirina (RBV)

Los datos de eficacia de la asociación de la biterapia con SOF se basan en el registro NEUTRINO que incluye a pacientes naive tratados con SOF + PEG/RBV (1000-1200 mg al día) durante 12 semanas. Se obtuvieron unas tasas de respuesta viral sostenida a la semana 12 post-tratamiento en genotipo 1, del 90% (algo superior en genotipo 1a frente a genotipo 1b), disminuyendo al 80% en pacientes cirróticos, aunque éstos constituían un grupo reducido (17%). Los efectos secundarios fueron los esperados por la biterapia (Lawitz E et al 2013).

B. Sofosbuvir +Ribavirina (SOF+RBV)

Los resultados de los estudios fase 2, QUANTUM (Ensayo Clínico: NCT01435044) Y ELECTRON (Ensayo Clínico: NCT01260350), con tasas bajas respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes genotipo 1 tratados durante 12 semanas con SOF+RBV, sobre todo en pacientes retratados, datos que sitúan esta posibilidad terapéutica como una opción subóptima, incluso prolongándola durante 24 semanas (Gane EJ et al 2013), (Mariño Z et al 2014) Los efectos adversos son los asociados al uso de ribavirina.

C. Sofosbuvir (SOF) y Simeprevir (SIM)

El estudio fase 2 COSMOS (Ensayo Clínico: NCT01466790) incluye una cohorte de pacientes respondedores nulos a tratamiento con interferón y ribavirina con F0-F2 y otra cohorte de pacientes naives y respondedores nulos con F3-F4 (cirrosis compensada). Recibieron SOF+SIM± RBV durante 12 ó 24 semanas. La tasa de respuesta viral sostenida a la semana 12 post-tratamiento fue superior al 90%, similar en ambos grupos (fibrosis leve vs fibrosis avanzada). No hubo diferencias en la respuesta viral sostenida según la duración del tratamiento (12 sem. vs 24 sem.), ni se modificó al añadir ribavirina (RBV), incluso en pacientes F4. Tampoco

hubo diferencias entre pacientes naives y tratados previamente (Lawitz E et al 2014). Los efectos secundarios fueron generalmente leves, principalmente cefalea, astenia y nauseas. Sólo un 2% presentaron eventos adversos graves.

Estudios observacionales con datos de práctica clínica real como la cohorte TARGET (Ensayo Clínico:NCT01474811) mostraron una eficacia de SOF/SIM muy elevada, alrededor del 90%, tanto en genotipo 1a como 1b, y superponible en pacientes cirróticos y no cirróticos. La combinación del tratamiento con ribavirina no incrementó las tasas de respuesta viral sostenida (NCT01474811), (Sulkowski MS et al 2016). El factor predictor de menor respuesta fue el fracaso a tratamiento previo. Los efectos secundarios fueron los observados en los ensayos clínicos.

En la cohorte TRIO (1211 pacientes: un tercio de ellos cirróticos) revelaron una respuesta viral sostenida del 82% (90% por protocolo) en genotipo 1 de los pacientes tratados con SOF+SIM±RBV (suponían el 42% de los participantes en la cohorte). Un 3% no completaron el tratamiento por efectos adversos o falta de adherencia. De forma global en este estudio se evidenció que la cirrosis era predictor de menor respuesta, principalmente a la triple terapia (Dieterich D et al 2015).

En conclusión, la combinación *SOF+SIM* durante 12 semanas de tratamiento en genotipo 1 (1a, 1b) muestra tasas de respuesta viral sostenida cercana al 90%, tanto en pacientes no cirróticos como en cirróticos compensados (discretamente inferior), naive o tratados previamente. La combinación con ribavirina o el aumento del tiempo de tratamiento no influyen en la respuesta viral sostenida. Se desaconseja en Child C y puede ser subóptima en pacientes cirróticos no respondedores a terapias previas.

D. Sofosbuvir (SOF)+ Daclatasvir (DCV)

La combinación de SOF+DCV fue analizada en un ensayo abierto fase III, en el que se incluyeron pacientes con diferentes genotipos, entre ellos pacientes con

genotipo 1 naive, tratados durante 12 semanas con o sin ribavirina (RBV), y genotipo 1 tratados previamente con triple terapia con inhibidores de las proteasas de primera generación (IP), en los que el tratamiento con SOF+DCV se prolongaba hasta la semana 24. El 98% de los pacientes naives y de los retratados obtuvieron respuesta viral sostenida a la semana 12 post-tratamiento con esta pauta terapéutica. Los resultados fueron similares en genotipo 1a y 1b, sin evidencia de modificaciones al combinarla con ribavirina.

La importancia de estos resultados radica en las tasas de respuesta viral sostenida que se consiguen con SOF+DCV durante 24 semanas en pacientes en los que había fracasado la triple terapia con inhibidores de proteasa de primera generación (Sulkowski MS et al 2014).

Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, náuseas y fatiga.

E. Sofosbuvir (SOF) + Ledipasvir (LDV)

SOF+LDV presenta tasas de respuesta viral sostenida cercanas al 100%, pero en pacientes cirróticos con fracaso a terapia previa, o cirróticos descompensados, es necesario añadir ribavirina si se van a tratar durante 12 semanas o, en caso contrario, se debe prolongar el tratamiento hasta 24 semanas como se puede concluir de los estudios ION-1 , ION-2 y SOLAR (aunque cabe destacar que en este último estudio que incluía a paciente cirróticos descompensados se produjeron efectos secundarios e incluso muertes, principalmente por complicaciones sépticas) (Afdhal N et al 2014), (Afdhal N, Reddy KR et al 2014), (Charlton M et al 2015).

En pacientes naive no cirróticos con carga viral basal menor de 6 millones UI/ml, se puede acortar el tratamiento a 8 semanas sin presentar claro beneficio la combinación de esta pauta terapéutica con ribavirina, según los resultados del estudio ION-3 (Kowdley KV et al 2014).

F. Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir ± Ribavirina (3D Abbvie)

Esta combinación es eficaz en pacientes naive y retratados administrado durante 12 semanas (como se extrae de los estudio SAPHIRE I y II), siendo necesario añadir ribavirina en pacientes cirróticos (según los resultados del estudio TURQUOISE II) y en genotipo 1a (cirróticos o no cirróticos, según los datos de eficacia del estudio PEARL), considerándose prolongar a 24 semanas si no se puede añadir ribavirina en estos casos, y siempre en el cirrótico retratado genotipo 1a (Kowdley KV, Lawitz, E. et al 2014), (Feld JJ et al 2014), (Poordad F et al 2014), (Ferenci P et al 2014).

1.4.4.2 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 2

A. Sofosbuvir (SOF)+ Interferón (PEG) +Ribavirina (RBV)

La asociación de SOF a interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas en pacientes con genotipo 2 se analizó en el estudio LONESTAR-2, ensayo en fase II que incluyó pacientes previamente tratados y cirróticos, alcanzando tasa de respuesta viral sostenida cercanas al 96% (Lawitz E, Poordad F et al 2015).

B. Sofosbuvir (SOF) + Ribavirina (RBV)

En el estudio FISSION (Lawitz E, Mangia A et al 2013) sofosbuvir se administró asociado a ribavirina durante 12 semanas en pacientes naive genotipo 2 y 3, analizando la respuesta según el grado de fibrosis (sólo el 20% presentaban cirrosis). La respuesta viral sostenida a la semana 12 post-tratamiento en pacientes cirróticos fue del 91% y en pacientes no cirróticos del 98%.

Otros ensayos (POSITRON) también incluyeron a pacientes naive tratados con SOF+RBV, obteniendo tasas de respuesta viral sostenida del 90%

aproximadamente, tanto en cirróticos como no cirróticos (Jacobson IM et al 2013).

Los pacientes genotipo 2 previamente tratados fueron valorados en el estudio fase 3 FUSION y analizados también según el grado de fibrosis, obteniendo respuesta en el 96% de pacientes no cirróticos tratados con SOF+RBV 12 semanas, pero sólo en el 60% de los pacientes cirróticos, pudiendo aumentar hasta 76% si se prolonga en tratamiento 16 semanas por lo que se recomienda esta duración de tratamiento en caso de cumplir dicha condición (Jacobson IM et al 2013).

El estudio VALENCE, que incluye a naive y retratados, obtiene resultados superponibles, con menor tasa de respuesta en cirróticos (Zeuzem S et al 2014).

1.4.4.3. TRATAMIENTO EN PACIENTES GENOTIPO 3

A. Sofosbuvir (SOF)+ Interferón (PEG) + Ribavirina (RBV)

Los pacientes genotipo 3 retratados con SOF+PEG+RBV durante 12 semanas, incluidos también en el LONESTAR-2, presentaron una respuesta viral sostenida a la semana 12 post-tratamiento del 83%, tanto en cirróticos como no cirróticos (Lawitz E, Poordad F et al 2015). Este porcentaje aumenta si el paciente es naive. Si no hay contraindicación al interferón, constituye una de las mejores alternativas en genotipo 3.

B. Sofosbuvir (SOF) + Ribavirina (RBV)

En términos generales la combinación SOF+RBV 24 semanas puede ser una opción en genotipo 3, excepto en cirróticos retratados donde se considera subóptima, como se extrae del estudio VALANCE (Zeuzem S et al 2014), pautas más cortas mostraron baja eficacia tanto en pacientes cirróticos como no

cirróticos según los estudio FISSION (Lawitz E. Mangia A. et al 2013) y FUSION (Jacobson IM et al 2013).

C. Sofosbuvir (SOF)+ Daclatasvir (DCV)

El estudio ALLY-3 incluye pacientes genotipo 3, naive y retratados, que reciben SOF y DCV durante 12 semanas. Los pacientes no cirróticos obtuvieron tasas de respuesta viral sostenida a la semana 12 post-tratamiento cercanas al 97 % en pacientes naive y del 94 % en retratados. Sin embargo, los pacientes cirróticos presentaban respuesta subóptima, con datos de respuesta viral sostenida en el 58% de los naive y en el 69% de los retratados (Nelson DR et al 2015).

D. Sofosbuvir (SOF)+ Ledipasvir (LDV)

En caso de tratamiento con SOF+LDV se aconseja la asociación de ribavirina ya que tras analizar los resultados del estudio ELECTRON-2 (Gane E et al 2015) en el brazo que asoció esta combinación se presentaron datos de respuesta viral sostenida a las 12 semanas post-tratamiento del 100% en pacientes naive. En este estudio, solo un 15% de todos los pacientes estudiados presentaban cirrosis. Posteriormente se incluyeron pacientes previamente tratados, incluso cirróticos, que alcanzando la respuesta viral sostenida en la semana 12 post-tratamiento hasta en el 89% de los casos tras recibir SOF+LDV+RBV; a pesar de ello, LDV muestra una actividad limitada en genotipo 3 in vitro (Gao M et al 2013).

1.4.4.4. TRATAMIENTO EN PACIENTES GENOTIPOS 4, 5 Y 6

La menor frecuencia de estos genotipo implica que su análisis en los ensayos fase 2 y 3 esté sesgado por el número reducido de pacientes.

A. Sofosbuvir (SOF)+ Interferón (PEG) + Ribavirina (RBV)

En el estudio ATOMIC fase 2, aunque diseñado para análisis de pacientes genotipo 1, se incluyeron un grupo reducido de pacientes genotipo 4 y 6 tratados durante 24 semanas. Se obtuvieron tasas de respuesta viral sostenida a la semana 12 post-tratamiento del 82% en genotipo 4 y del 100% en el genotipo 6 (Kwodley KV et al 2015). En el ensayo NEUTRINO (Lawitz E et al 2013) también se incorporaron pacientes, aunque pocos, con genotipos 4, 5 y 6 con datos de respuesta viral sostenida a la semana 2 post-tratamiento del 96-100%.

B. Sofosbuvir (SOF)+ Ledipasvir (LDV)

Un grupo reducido de pacientes con genotipo 4, naive y retratados, fue objeto del estudio SYNERGY, en el que el 33% de los sujetos a estudio eran cirróticos. Donde los pacientes tratados con la pauta SOF-LDV presentaron respuesta viral sostenida hasta en el 95% de los casos (Kohli A et al 2015).

Una veintena de pacientes con genotipo 6 se incluyeron en el estudio ELECTRON-2 (Gane E et al 2015), la mayoría retratados y un 8% cirróticos, con datos de respuesta viral sostenida en el 96% de los casos.

Aunque esta combinación muestra eficacia in vitro en genotipo 5, no hay estudio que avalen su recomendación.

C. Sofosbuvir (SOF) + Ribavirina (RBV)

El estudio “Egyptian ancestry” agrupó a pacientes genotipo 4, un 50% retratados y 17% cirróticos, tratados con SOF+RBV durante 12 ó 24 semanas. En pacientes no cirróticos tratados durante 12 semanas se observaron datos de respuesta viral sostenida similares a los tratados 4 semanas (alrededor del 90%), pero los pacientes cirróticos tratados sólo 12 semanas sí presentaron peor respuesta (Ruane PJ et al 2015).

C. Paritaprevir+Ombitasvir+Ritonavir + Ribavirina

Su utilización, con o sin RBV en pacientes genotipo 4 se analizó en el estudio PEARL-1, en el que no se incluyó ningún paciente cirrótico. La respuesta viral sostenida en semana 12 post-tratamiento de los pacientes naive fue del 95% y del 100% en retratados siempre que se añada ribavirina, en caso contrario la respuesta fue menor en ambos grupos (Ferneci P et al 2014).

Las pautas de tratamiento al momentos de redactar este texto y las que se recomendaban durante en 2015 (las que se siguieron a para los pacientes recogidos) se describen en el anexo 1.

Una vez revisadas las pautas recomendadas por las Asociación Española del Estudio de Hepatología (AEEH) y la American Association for de Study of the Liver Disease (AASLD), no debemos olvidar otras características propias del paciente como las mencionadas en el epígrafe de poblaciones diana que pueden condicionar el cuándo y cómo tratarlos.

1.4.4.5. TRATAMIENTO EN POBLACIONES ESPECIALES.

A. Pacientes en lista activa de trasplante hepático

Los pacientes en lista activa de trasplante hepático constituye una población difícil de tratar, sobre todo aquellos con cirrosis avanzada. Sin embargo, el tratamiento antiviral se considera indicado en todos los pacientes en lista, ya que previene la recurrencia de la enfermedad postrasplante, situación que implica menor supervivencia del injerto y del paciente. La negativización del ARN-VHC previo al trasplante reduce el riesgo de recurrencia (Forns X et al 2003).

Excepto aquellos pacientes incluidos en lista por hepatocarcinoma, con buena función hepática, en los que las terapias basadas en interferón pudieran tener alguna indicación, los regímenes libres de interferón son de elección.

La asociación de sofosbuvir con ribavirina se evaluó en pacientes incluidos en lista por hepatocarcinoma, con situación A de Child en su gran mayoría, tratados durante 48 semanas (Curry MP et al 20115). Un 92% presentaban carga viral negativa en el momento del trasplante, de ellos, el 69% mantenía RVS 12. Se demostró que el principal predictor de RVS12 fue la duración de carga viral indetectable previa al trasplante, apareciendo sólo un caso de recidiva en pacientes en los que el ARN-VHC se había mantenido negativo durante 28 días pre-trasplante.

Sin embargo, la mayoría de pacientes en espera de trasplante hepático presenta un estadio avanzado de la enfermedad, en los que la opción de SOF+RBV se muestra subóptima. En ellos se deben aplicar las recomendaciones de la población general, considerando que se dispone de datos de práctica clínica real con SOF+SIM (Sulkowski MS et al 2016), (Dieterich D et al 2015), y que SOF+LDV se ha utilizado en pacientes cirróticos descompensados (Charlton M et al 2015). Aun así, se dispone de escasos datos de utilización de antivirales de acción directa en pacientes con Child C ó MELD mayor de 20.

B. Pacientes con recidiva postrasplante.

La recidiva del VHC disminuye la supervivencia del injerto y del paciente. El tratamiento de la recurrencia se basaba en terapias con interferón, con bajas tasas de respuesta y alto riesgo de efectos secundarios e incluso de rechazo severo (Jimenez-Pérez M et al 2014). La aparición de los nuevos AAD modifica el panorama. Si el tratamiento no es posible previo al trasplante (intentando conseguir RVS al menos unos 30 días antes del mismo), está recomendado en todos los pacientes con recidiva postrasplante (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015).

De nuevo se siguen las recomendaciones de los estudios en población general con la salvedad de prestar una marcada atención a las posibles interacciones de los AAD con la medicación inmunosupresora. Por ejemplo, simeprevir tiene descritas interacciones con ciclosporina, y paritaprevir con ciclosporina y tacrolimus, pero

en términos generales no son necesarios ajustes de dosis de ninguno de ellos (Burgess S et al 2015).

La asociación de SOF+RBV durante 24 semanas obtiene respuesta viral sostenida (RVS) del 70%. Aunque no hubo episodios de rechazo, sí aparecieron efectos secundarios en relación a ribavirina (Charlton M, Gane E et al 2015).

En práctica clínica real hay datos de SOF+SIM durante 12 semanas con o sin RBV (en genotipo 1) con RVS12 superior al 90%, con muy buena tolerancia y escasos efectos adversos, aunque hubo un fallecimiento que se relacionó con posible toxicidad pulmonar. Sólo fue necesario mínimo ajuste de dosis de inmunosupresores. La adición de RBV no impactó en la RVS, pero sí el grado de fibrosis, con caída de la RVS en pacientes F4 (Pungpapong S et al 2015).

El estudio CORAL-1 incluye a pacientes con recurrencia del VHC (genotipo 1a) postrasplante tratados con el combo de abbvie con ribavirina durante 12 y 24 semanas (Kwo PY et al 2014). Se obtuvo respuesta viral sostenida (RVS) del 97% en tratados 12 y 24 semanas, de nuevo el grado avanzado de fibrosis redujo este porcentaje.

C. Pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

Los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) pueden presentar varios estadios. Se consideran pacientes con IRC moderada aquellos con aclaramiento de creatinina (CrCl) 30-80 ml/min o filtrado glomerular < 60 ml/min/1'75m². En ellos las recomendaciones son las generales, teniendo en cuenta que no se precisa ajuste de dosis con sofosbuvir, simprevir, ledipasvir o combo de abbvie (Bunchorntavakul C et al 2015).

Sin embargo, si CrCl es menor de 30 ml/min o filtrado glomerular < 15 ml/min/1'75m², se trata de IRC grave y actualmente no hay datos disponibles de eficacia y seguridad de estos tratamientos en dichas situaciones.

Los pacientes en hemodiálisis (HD) tiene elevada prevalencia de infección por VHC, lo que sugiere posible transmisión nosocomial, con impacto negativo en la calidad de vida y un incremento de la mortalidad, comparado con paciente en hemodiálisis (HD) sin VHC (Fabrizi F et al 2007). Aunque éstos pacientes se consideran candidatos a tratamiento antiviral sobre todo si van a recibir trasplante renal, deberían recibir terapias libres de interferón y de ribavirina, pero no hay datos de seguridad de la utilización de antivirales de acción directa.

D. Pacientes con manifestaciones extrahepáticas del VHC.

La vasculitis crioglobulinémica constituye una indicación de tratamiento antiviral. Dado que el interferón, aunque induce la remisión, en ocasiones puede exacerbar la clínica, se recomienda terapias sin interferón, con nuevos AAD, que pueden utilizarse junto con medidas habituales como la plasmaféresis o inmunosupresores (Saadoun D et al. 2014).

La enfermedad glomerular por depósitos de inmunocomplejos también se beneficia de tratamiento antiviral, aunque hasta ahora, las terapias previas no conseguían revertir completamente la enfermedad (Johnson RJ et al 1994). Los nuevos antivirales de acción directa (AAD) podrían tener mejor repercusión en la enfermedad renal por la alta tasa de respuesta viral sostenida (RVS), pero no hay datos disponibles.

La prevalencia de diabetes tipo 2 está aumentada en pacientes con VHC, por mecanismo complejos y no bien conocidos, pero en relación con un aumento de la resistencia a la insulina (González-Grande R et al 2012). De hecho, la negativización del virus tras tratamiento antiviral, se asocia a mejoría de los marcadores de resistencia a la insulina y a menor incidencia de diabetes, así como una reducción de la nefropatía diabética o de las complicaciones cardiovasculares (Aghemo A et al 2012), (Hsu YC et al 2014). Por ello, nuevamente, los nuevos antivirales de acción directa (AAD), por su alta efectividad, deben aportar grandes beneficios.

1.5. Respuesta al tratamiento (Consenso AEEH).

Una vez iniciado el tratamiento podemos encontrarnos en diferentes situaciones. Unas dependerán directamente de la infección por VHC y otras con el daño hepático que esta haya podido ocasionar.

Respuesta Viral Sostenida (RVS)

La respuesta o no al tratamiento se evaluará con la respuesta viral sostenida (RVS), es decir, los valores de carga viral indetectables (<15 UI/mL o <65 copias/mL) una vez finalizado el tratamiento y de forma mantenida en las revisiones posteriores. La curación de la infección no significa inmunización frente a reinfección, por lo que, en determinados grupos de riesgo, hay que insistir en la importancia de las medidas de prevención. Recomendándose la monitorización periódica del ARN-VHC en dichos casos (EALS Practice Guideline), (AASLD Practice Guidance 2015), (Consenso AEEH).

Por otro lado, los últimos estudios parecen indicar una baja probabilidad de infección oculta por VHC y por ello los pacientes sometidos a quimioterapia, o terapias inmunosupresoras presentarían un bajo riesgo de reactivación de la enfermedad, aunque no existen prácticamente datos en este sentido (Pearlman B et al 2011).

Recidiva

Nos encontramos en el caso contrario, es decir, no alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS) tras finalizar el tratamiento o en caso de reaparición de la carga viral (CV) durante el mismo.

En estos casos habrá que identificar las posibles causas de dicho fallo del tratamiento para poder plantear una nueva pauta terapéutica dirigida.

En estos casos habría que descartar reinfección o infección previa por más de un genotipo no detectado en los estudios de genotipado o resistencias (Consenso AEEH).



1.5.1 Resistencias

Sin embargo, aunque estos nuevos antivirales de acción directa (AAD) han demostrado un potente efecto antiviral *in vitro* e *in vivo*, se han descrito numerosas mutaciones del virus asociadas con el desarrollo de resistencias. Estas mutaciones se deben a la alta replicación del VHC y a la incapacidad de la ARN-polimerasa dependiente de ARN de corregir errores de transcripción, por ello en un mismo sujeto coexisten múltiples cuasiespecies y algunas de ellas pueden presentar polimorfismos asociados a resistencia (Bartels DJ et al 2008).

La efectividad de un tratamiento va a depender de su capacidad para destruir las diferentes cuasiespecies impidiendo que las variantes resistentes emerjan.

Aquellas variantes asociadas a resistencias (RAV) que no conlleven alteraciones en la replicación y por tanto en la supervivencia de esa variante mutante podrían provocar resistencias duraderas como ocurre con las RAV de la NS5A. Sin embargo, aquellas RAV que produzcan mutantes defectuosos a nivel de la replicación solo podrán identificarse durante el tratamiento ya que la presión selectiva del fármaco eliminará la cepa salvaje, pero al finalizar la exposición al fármaco la variante viral o salvaje reemplazará a la mutante y el riesgo a que dicha resistencia perdure es mucho menor, como ocurre en las resistencias a los inhibidores de la proteasa (más notablemente cuando se usan en monoterapia) (Soriano V et al 2008). Estudiando este efecto se evidenció el papel de la ribavirina en la prevención de este fenómeno.

Según los últimos estudios no parece necesario analizar dicho estudio de resistencias de antemano en pacientes naives; sin embargo, su estudio puede ayudar a optimizar la duración del tratamiento o a recomendar o no la asociación de ribavirina en los tratamientos de rescate (Consenso AEEH).

Una de las mutaciones más conocidas asociada a resistencia es el polimorfismo Q80K que presenta resistencias a los inhibidores de la proteasa, especialmente al Simeprevir. En pacientes con genotipo 1A, se asocia a una reducción de la actividad del simeprevir y peores tasas de respuesta viral sostenida a la semana 12 post-tratamiento especialmente en pacientes tratados con simeprevir+PEG/RBV (Jacobson IM et al 2014),



(Rugiero T et al 2015). Otras mutaciones como las que afectan a D168E y 168V se asocian a resistencias frente a los inhibidores de la proteasa como el paritaprevir y el simeprevir. Los polimorfismos a nivel de L31M e Y93H se relacionan con peores respuesta en pacientes tratados con Ledipasvir (Afdhal N et al 2014), (Afdhal N, Reddy KR et al 2014), (Kowdley KV et al 2014). La efectividad del Daclatasvir se reduce en presencia de polimorfismos a nivel de A30K según se recoge en su ficha técnica. Lo mismo ocurre con el Dasabuvir y la mutación a nivel de 554S.

Los fallos en población real se relacionan con el genotipo 1a en pacientes cirróticos, genotipo 3 pretratados o cirrótico, o con pautas cortas de tratamiento (12 semanas). Estas variables asociadas a la carga viral pre-tratamiento, los niveles séricos de plaquetas y albumina deberían hacer que nos decantásemos por pautas largas de tratamiento (Buti M et al 2015).

Sin olvidar la posibilidad de reinfección, que se deberá sospechar ante cambios en el genotipo o el subtipo de VHC del paciente (Consenso AEEH) (Guía AEEH 2017).

Pautas de rescate ante recidivas guiada por resistencias en genotipo 1

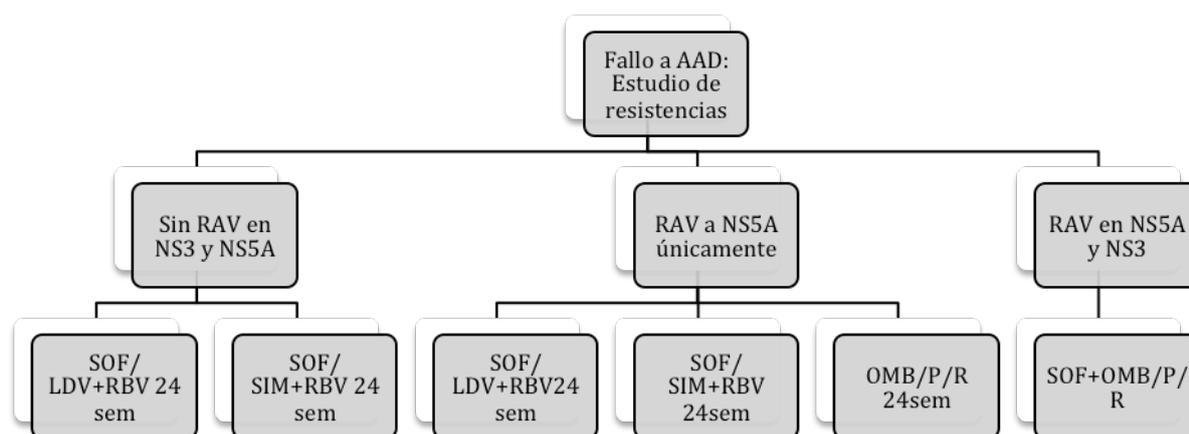


Imagen 9: Pautas de rescate guiadas por resistencias en genotipo 1. (Consenso AEEH)



1.5.2. Impacto de la Respuesta viral sostenida.

Respuesta Viral Sostenida y curación hepática

Existe un aumento de la supervivencia en aquellos pacientes que alcanzan la respuesta viral sostenida (RVS). La progresión de la enfermedad hepática es muy poco habitual en pacientes sin cirrosis, ni otras causas de hepatopatía, tras conseguir respuesta viral sostenida (RVS). Por ello, la mayoría de las guías de recomendaciones españolas, europeas y americanas no recomiendan el seguimiento generalizado en pacientes F0-F2 tras obtener datos de RVS (Consenso AEEH) (Simmos B et al 2015).

Asimismo, la disminución de la carga viral (CV) y, fundamentalmente, tras conseguir la respuesta viral sostenida (RVS), se asocia a un descenso del gradiente de presión venosa hepática. Secundariamente, este cambio implica menor riesgo de varices esofágicas o descompensaciones en cirróticos. Aun así, siguiendo las directrices de las guías de consenso, deben seguirse las recomendaciones actuales de seguimiento endoscópico y la profilaxis de hemorragia variceal, individualizadas para cada paciente (George S et al 2009) (Pearlman B et al 2011) (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015), (Consenso AEEH).

Respuesta Viral Sostenida y Hepatocarcinoma

Según el II Documento de consenso de la AEH, en los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis compensada, la consecución de una respuesta viral sostenida (RVS) disminuye pero no anula completamente el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma. Algunos predictores de la aparición de hepatocarcinoma según la AEH podrían ser la edad, las plaquetas por debajo de 140.000/mm³, la elevación de la alfa-fetoproteína por encima de 20 y el grado de fibrosis. Sin embargo, estos datos aun no han sido validados de forma general. Por ello, las recomendaciones de las mayorías de guías sobre el seguimiento de la hepatopatía crónica por VHC incluyen seguimiento periódico de pacientes con fibrosis avanzada con análisis con alfa-fetoproteína y pruebas de imagen para el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular (George S et al 2009), (Pearlman B et al 2011), (EALS Practice Guideline) , (AASLD Practice Guidance 2015), (Consenso AEEH).

JUSTIFICACIÓN





2. Justificación:

La infección por el virus de la hepatitis C es la principal causa de hepatitis crónica. Pese a que el curso parece a menudo indolente, y a que en realidad sólo una parte pequeña de los infectados llegarán a presentar las complicaciones finales de la enfermedad, en los países desarrollados es la primera causa de muerte por insuficiencia hepática y hepatocarcinoma. También es el principal agente etiológico de los pacientes en lista de trasplante hepático. Debido a su alta prevalencia, la infección crónica por el VHC supone en la actualidad un problema de salud pública a escala mundial.

El objetivo fundamental del tratamiento antiviral es conseguir la erradicación del virus, definido como ARN indetectable mediante métodos altamente sensibles considerando la respuesta viral sostenida (RVS) si esta situación permanece a la semana 12 postratamiento.

Hasta hace poco, el estándar de tratamiento de la hepatitis C se basaba en un tratamiento con interferón y ribavirina que exigía inyecciones semanales durante 48 semanas y curaba aproximadamente a la mitad de los pacientes, pero provocaba reacciones adversas frecuentes y mala adherencia al tratamiento. En 2011 se aprobaron los primeros agentes antivirales de acción directa (AAD), como boceprevir y telaprevir, destinados al tratamiento del genotipo 1 que combinados con las terapias habituales, aumentaron considerablemente las tasas de RVS, pero no sin riesgos de toxicidad, interacciones y aumentando en casos de enfermedad avanzada la posibilidad de descompensaciones e incluso la muerte.

La aparición en 2015 de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) supuso un cambio radical en el contexto del tratamiento de la infección crónica del VHC. Fármacos mucho más eficaces y seguros, con mejores perfiles de tolerabilidad. Los nuevos antivirales de acción directa (AAD) presentan tasas de curación cercanas al 90% con menores efectos adversos, y pudiendo aplicar pautas terapéuticas más cortas (normalmente 12 semanas) y libres de interferón / ribavirina.



Sin embargo, la información que disponemos sobre eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) proviene de ensayos clínicos, los cuales no reflejan las condiciones de uso de los fármacos en práctica clínica diaria.

Con este trabajo se pretende ampliar los conocimientos acerca de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) en práctica real evaluando su efectividad, seguridad y aplicabilidad. Además de identificar posibles mutaciones relacionadas con el fallo al tratamiento prescrito hasta ahora poco conocidas, gracias a la disponibilidad del análisis de resistencias.

OBJETIVOS





3. Objetivos

Principal:

- a. Evaluar la efectividad de los nuevos antivirales de acción directa (ADD) medida según los datos de respuesta viral sostenida (con pautas de tratamiento de antivirales de acción directa combinados o no con ribavirina) administrados fuera del entorno de los ensayos clínicos, en práctica clínica habitual en 12/24 semanas post-tratamiento.

Secundarios

- b. Factores o covariables implicadas en la respuesta viral sostenida a la semana 12 y 24.
- c. Evaluar el impacto de la respuesta viral en las variables analíticas pre y post-tratamiento.
- d. Evaluar el impacto de la respuesta viral sostenida en la mejoría del MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) post-tratamiento.
- e. Evaluar la seguridad y efectos secundarios de los antivirales de acción directa (AAD).
- f. Investigar los efectos de los antivirales de acción directa (AAD) en poblaciones especiales (trasplantes hepáticos, nefropatías, manifestaciones extrahepáticas)
- g. Valorar el impacto de las resistencias en el tratamiento y la efectividad de los regímenes de tratamiento dirigidos.



METODOLOGÍA





4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Estudio de cohortes retrospectivo. El periodo de estudio comprende desde la introducción de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) en nuestro medio, enero de 2015, hasta diciembre de 2015. Se incluyeron igualmente aquellos tratamientos iniciados posteriormente en el caso de pacientes con recidiva viral tras tratamiento con nuevos antivirales de acción directa (AAD) en el periodo previamente descrito.

El periodo de recogida de datos y seguimiento ha sido desde enero de 2015 hasta septiembre de 2016 siguiendo las normas éticas derivadas de la declaración de Helsinki.

4.2 Ámbito y Población diana

El ámbito de nuestro estudio corresponde al área sanitaria del Hospital Regional Universitario de Málaga y los pacientes con seguimiento en el mismo. Los sujetos a estudio fueron reclutados en los siguientes ámbitos asistenciales:

- Consultas externas de hepatología
- Consultas externas de trasplante hepático y protocolo de trasplante.
- Planta de hospitalización de Aparato Digestivo.
- Consultas externas de Enfermedades Infecciosas.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Infección crónica por cualquier genotipo del VHC, demostrada por la presencia de ARN viral.
- Inicio de tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa fuera del ámbito del ensayo clínico.

Criterios de exclusión:

- No haber realizado el seguimiento en nuestro centro.

- No disponer de resultados analíticos en las bases informáticas hospitalarias utilizadas.

Estudio basal

Se recogieron los datos basales de los pacientes y del seguimiento hasta 12-24 semanas post-fin de tratamiento, momento del análisis de la respuesta al mismo.

La información de cada paciente al inicio del estudio se obtuvo de:

- Historia clínica digital
- Datos del Servicio de Análisis Clínico
- Historia clínica en papel durante la visita a consulta o posteriormente.

4.3 Variables del estudio

Variable dependiente:

- Respuesta Viral Sostenida (RVS): variable cuantitativa recogida como la carga viral (CV) menor a 65 copias/mL a las 12 y 24 semanas post-tratamiento.

Variables independientes:

- Sociodemográficas:
 - Edad (en años): Variable cuantitativa
 - Sexo (hombre/ mujer): Variable cualitativa
- Variables relacionadas con el VHC:
 - Genotipo VHC (1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6): V. Cualitativa
 - Carga viral pretratamiento: expresada en copias/mL: V. cuantitativa
 - Carga viral a las 4, 12 y 24 semanas de tratamiento: V. cuantitativa
 - Carga viral a las 12 y 24 semanas post-tratamiento.: V. cuantitativa
- Relacionadas con el huésped:
 - Tratamiento previo (si/no): V. cualitativa
 - No: Naïve

- Tipo de tratamiento previo: V. cualitativa
 - Interferón
 - Interferón-Ribavirina
 - Interferón-Ribavirina-IP
 - Antivirales de acción directa
- Respuesta a tratamiento previo: V. cualitativa
 - Suspendida por efectos secundarios
 - No Respondedor
 - Respondedor parcial
 - Recidiva
 - No conocido
- Trasplante hepático:
 - Si/No: V.cualitativa
 - Inmunosupresión : V. cualitativa
 - Tacrolimus
 - Ciclosporina
 - Tacrolimus + micofenolato
 - Ciclosporina + micofenolato
 - Everolimus
 - Everolimus + micofenolato
 - Micofenolato
- MELD pre y post-tratamiento: variable cuantitativa, datos recogidos en valores absolutos y como probabilidad de fallecimiento en los próximos 3 meses.

- Parámetros analíticos: realizados en el servicio de Análisis Clínico de nuestro centro antes del tratamiento y al concluir el mismo, variables cuantitativas.
 - Plaquetas
 - INR
 - Creatinina (Cr): expresada en mg/dL
 - GOT: expresada en UI/L
 - GPT : expresada en UI/L
 - Bilirrubina total: expresada en mg/dL
 - Albumina: expresada en g/dL

Tabla 4. Valores normales de las pruebas de laboratorio utilizadas

Pruebas de Laboratorio	Rango de normalidad
Plaquetas	150.000-500.000 unidades
INR	<1,2
Creatinina	0,58-0,96mg/dL
Albumina	3,3-5,2 g/dL
GOT	10-37 U/L
GPT	10-65 U/L
Bilirrubina total	0,25-1,50 mg/dL

- Grado de fibrosis hepática:
 - Fibroscan: realizado en las consultas externas del Servicio de Aparato Digestivo o Enfermedades Infecciosas, recogido en historia clínica.
 - De F1 a F4 según los resultados del Fibroscan: V. cualitativa.
- Tipo de tratamiento antivirales de acción directa (AAD) utilizado: V. cualitativa.
 - Sofosbuvir –Ledipasvir
 - Sofosbuvir –Simeprevir
 - Sofosbuvir- Daclatasvir
 - Ombitasvir-Paritepravir-Ritonavir
 - Ombitasvir-Paritepravir-Ritonavir/ Dasabuvir
 - Simeprevir-Daclatasvir
 - Sofosbuvir
 - Simeprevir
- Duración del tratamiento: variable cuantitativa recogida en semanas.
- Recidiva al tratamiento (sí/no): V. cualitativa.

Tratamiento

El periodo de tratamiento fue de 8, 12 o 24 semanas.

- Se consideró recidiva viral la reaparición de CV >64UI/mL una vez se había finalizado el tratamiento.
- Se considera curación a RVS (CV <64UI/mL) a la semana 12/24 post-tratamiento.

Pautas de tratamiento analizadas se adjunta en el anexo 2.

4.4 Seguimiento

- El control de los pacientes se hizo en consultas con análisis completo al inicio del tratamiento y al final del mismo, con determinaciones de la CV a la semana 4, 12/24, y 12 y 24 postratamiento.
- La suspensión del tratamiento se realizó en caso de efecto adverso grave o interacción grave con tratamiento basal.

4.5 Análisis Estadístico

Los datos fueron recogidos y volcados en una base de datos EXCEL (Microsoft Office 97) donde fueron depurados para su posterior análisis con el software estadístico SPSS v22 licenciado para la Universidad de Málaga.

Para el análisis se excluyeron todas aquellas variables con pérdidas superiores al 10 % excepto aquellas con relevancia clínica en los resultados.

4.5.1 Estudio descriptivo

Para las variables cuantitativas se calcularon las medias y desviación estándar. En caso de asimetría de la variable, también fue tomada en cuenta la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se recogen con su distribución de frecuencias expresada en porcentaje.

4.5.2 Comparación de muestras

La variable de efectividad del tratamiento fue la aparición de RVS a las 12 y/o 24 semanas post-tratamiento fue analizada de forma cuantitativa y cualitativa (dicotómica).

Para realizar las comparaciones entre las distintas variables independientes con nuestra variable dependiente se utilizó el test de T Student (asociación entre variables continuas con respecto a una variable dicotómica); test de Chi-cuadrado (con corrección de Fisher) para establecer la asociación entre 2 variables categóricas. Una $p < 0,05$ fue considerado como significativo.

RESULTADOS





5. Resultados

En la presente Tesis Doctoral se evalúan los resultados de las diferentes opciones terapéuticas y su combinaciones en el tratamiento del la hepatitis por virus C, así como su perfil de seguridad y efectividad, al igual que la aparición de resistencias en el Hospital Regional Universitario de Málaga en los pacientes tratados durante 2015 y en seguimiento desde enero 2015 a diciembre 2016 en práctica clínica. Se incluyeron igualmente en el análisis los retratamientos de los pacientes que habían recidivado durante el periodo de seguimiento hasta septiembre de 2016.

Variables sociodemográficas

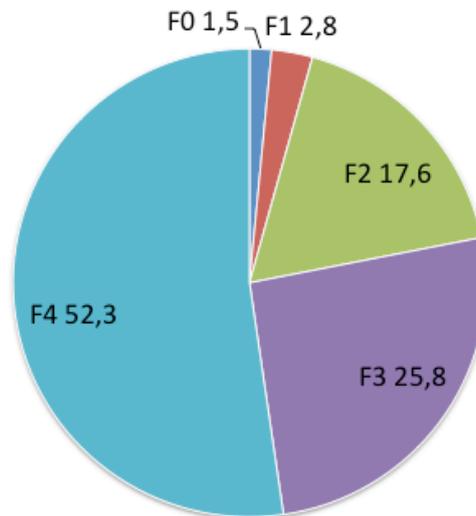
Se estudiaron 536 pacientes en dicho periodo, se analizaron 553 tratamientos, ya que algunos de los pacientes presentaron recidiva de la infección y fueron candidatos a retratamiento.

Del total de los pacientes el 67% fueron hombres. La media de edad de la población estudiada fue de 57 años (27-82) y con una desviación estándar de 9,74 años.

Existen datos de grado de fibrosis en 539 casos. La mayoría de ellos (78%) eran F3-F4. Frente al 21.9 % que presentaron fibrosis en grado menor o igual a F2. La distribución por grado de fibrosis se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 5. Frecuencia y proporción de pacientes según grado de fibrosis.

Grado de fibrosis	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
F0	8	1,4	1,5
F1	15	2,7	2,8
F2	95	17,2	17,6
F3	139	25,1	25,8
F4	282	51,0	52,3
Total	539	97,5	100,0
Perdidos Sistema	14	2,5	
Total	553	100,0	

Gráfica 1. Grado de fibrosis en los pacientes estudiados (en porcentaje).

En lo referente a la situación de los casos respecto a terapias antivirales previas, el 57,5% de los casos eran naïve, 3,25% de los casos habían sido tratados previamente solo con interferón, el 34% habían recibido biterapia (interferón –ribavirina). Solo el 2% de los casos recibieron previamente triple terapia con IP y en 18 de los casos (3,25%) habían estado previamente en tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa.

Tabla 6. Frecuencia y proporción de pacientes según tratamiento previo recibido.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Interferón	18	3,3	7,7
Interferón-Ribavirina	188	34,0	80,0
Interferón-Ribavirina-IP	11	2,0	4,7
AAD	18	3,3	7,7
Total	235	42,5	100,0
Naive	318	57,5	
Total	553	100,0	

En función al tipo de respuesta al tratamiento previo, el 33,2 % no habían respondido a la terapia previa, siendo el 25,5% respondedores nulos, el 7,7% respondedores parciales. El 26,8% de los tratados previamente había experimentado una recidiva tras haber negativizado la carga viral durante el tratamiento. Y el 22,1% habían suspendido el tratamiento por efectos adversos.

Gráfica 2. Fallos en la respuesta al tratamiento previo. Porcentaje de pacientes.



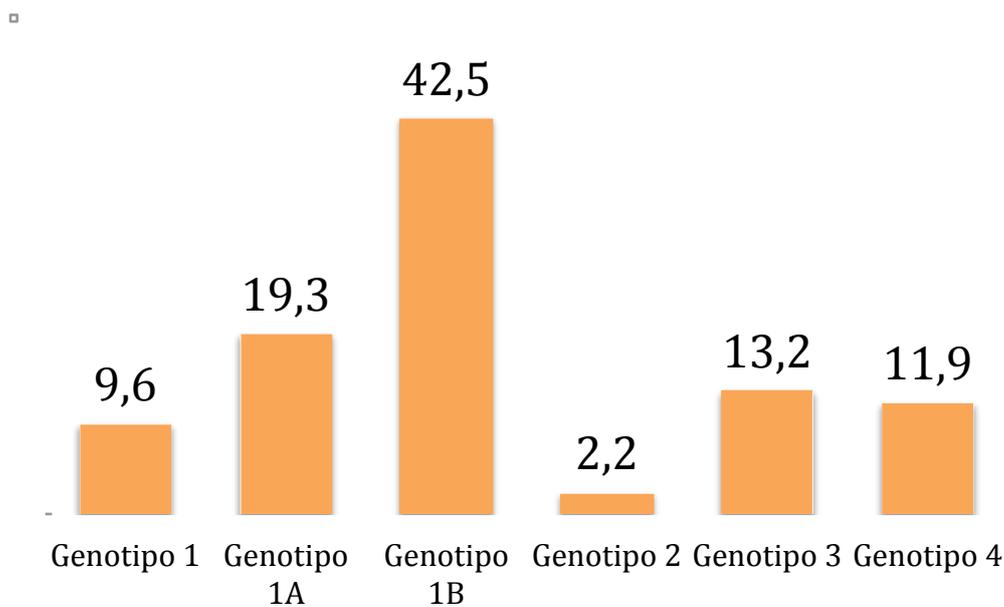
De todos los casos tratados 86 (16,04 %) eran trasplantados hepáticos y 121 portadores de VIH (22,57 %).

Respecto a la distribución por genotipos había un claro predominio del genotipo 1 presente en 395 casos, es decir el 71.4 % de la población estudiada (1:9,6%; 1A: 19,3%; 1B: 42,5%). El genotipo 3 se presentó con una frecuencia del 13,2 % (se detectó en 73 de los paciente), seguido del genotipo 4 con 66 casos (11,9%); de los tratados solo 12 fueron genotipo 2, un 2,2% de la población estudiada.

Tabla 7. Frecuencia y proporción de pacientes según genotipo VHC.

	Frecuencia	Porcentaje
1	53	9,6
1A	107	19,3
1B	235	42,5
2	12	2,2
3	73	13,2
4	66	11,9
Total	546	98,7
Perdidos	7	1,3
Total	553	100,0

Grafica 3. Distribución de la población según genotipo (en porcentaje)



Variables analíticas

La carga viral basal media fue de 15.463.842,06 UI/mL con una mediana en 3.058.000 con un error estándar de 7.299.542.

La GOT basal media 75,50; GPT basal media 85,57; presentando estos datos una mejoría estadísticamente significativa comparativamente con las cifras post-tratamiento (GOT

post-tratamiento media 30,01 y GPT post-tratamiento media 28,55; ambos dentro de la normal).

Plaquetas basales media 159.466 con una mediana en 155.000 evolucionando tras tratamiento favorablemente aunque de forma discreta con valores media de plaquetas fin de tratamiento 168.655 y mediana 170.500, siendo esta mejoría también estadísticamente significativa.

La creatinina presento empeoramiento de forma global en el análisis de los datos pero sin superar valores de la normal.

Tabla 8. Diferencias analíticas entre inicio y final del tratamiento.

		N	Media	Desviación estándar	Sign estadística valor p (1)
Albumina	inicio	475	4,1292	1,69407	0,449
	final	475	4,1874	0,57090	
Plaquetas	inicio	534	159843,45	76707,396	0,000
	final	534	169073,03	75230,604	
INR	inicio	453	1,2484	1,48141	0,035
	final	453	1,1045	0,27651	
GOT	inicio	534	76,20	63,195	0,000
	final	534	30,01	20,370	
GPT	inicio	532	86,43	67,762	0,000
	final	532	28,56	29,575	
Bilirrubina	inicio	525	0,9402	0,69574	0,021
	final	525	0,8819	0,62711	
Creatinina	inicio	526	0,9277	0,82605	0,000
	final	526	1,0155	0,69989	
MELD	inicio	427	5,4964	5,48539	0,158
	final	427	5,7761	4,54558	

(1) Prueba de T-Student para medias relacionadas

Ante los resultados obtenidos en la puntuación MELD se decidió analizar los datos agrupando por riesgo de fallecimiento en los 3 meses posteriores al control analítico, tomando como punto de corte el riesgo de 19,6%. Obteniéndose los siguientes resultados.

Tabla 9. Tabla de contingencia MELD agrupado pre y post-tratamiento

		MELD final agrupado		Total
		riesgo menor del 19%	riesgo mayor del 19%	
MELD inicial agrupado	riesgo menor del 19%	412	1	413
	riesgo mayor del 19%	8	1	9
Total		420	2	422

Estas diferencias mostraban significación estadística con un valor de p de 0,042 e igualmente significación clínica.

Efectividad

Se evaluaron 553 tratamientos con la distribución según tratamiento recogida en la tabla 10. La distribución poco homogénea de los tratamientos se explica en parte por la aparición escalonada en el mercado durante el periodo a estudio. Una vez estuvo aceptado su uso, la administración se realizó siguiendo los criterios explicados en el apartado de la introducción “Aplicabilidad” y valorando las características de cada paciente.

En la siguiente tabla se evalúan las características basales por tratamiento recibido. No existiendo grandes diferencias de la población entre las diferentes pautas de tratamiento, aunque sí un marcado predominio de algunas de las pautas terapéuticas.

Tabla 10. Frecuencia y proporción de los tratamientos AAD empleados para VHC.

	Frecuencia	Porcentaje
Sofosbuvir-Ledipasvir	147	26,6
Sofosbuvir-simeprevir	241	43,6
Sofosbuvir-Daclatasvir	57	10,3
Ombitasvir-Paritaprevir-ritonavir/dasabuvir	62	11,2
Ombitasvir-Paritaprevir-ritonavir	17	3,1
Simeprevir-daclatasvir	10	1,8
Sofosbuvir+RBV	14	2,5
Sofosbuvir+Biterapia	1	0,2
Simeprevir+Biterapia	4	0,7
Total	553	100,0

Tabla 11. Características basales según los tipos de tratamientos empleados para VHC.

Características basales		SOF-LDV	SOF-SIM	SOF-DAC	Omb/P/r+D	Omb/P/r	SIM-DAC	Valor de p
n		147	242	57	62	17	10	
Edad (años)	<45	12 (8,2)	26 (10,7)	4 (7)	6 (9,7)	0	3 (30)	0,002
	45-60	89 (60,5)	111 (45,9)	33 (57,9)	35 (56,4)	15 (88,2)	3 (30)	
	>60	46 (31,3)	105 (43,4)	20 (35,1)	21 (33,9)	2 (11,8)	4 (40)	
Sexo	H/M (%)	102/45 (69,3/30,7)	158/84 (65,3/34,7)	37/20 (64,9/35,1)	43/19 (69,3/30,7)	16/1 (94,1/5,9)	4/6 (40/60)	0,143
TOH (%)		26 (17,7)	45 (18,6)	12 (21,1)	1 (1,6)	1 (5,9)	0	0,016
VIH (%)		41 (27,9)	36 (14,9)	15 (26,3)	16 (25,8)	5 (29,4)	0	0,001
Tratados previamente (%)		57 (38,8)	118 (48,8)	21 (36,8)	29 (46,8)	1 (5,9)	1 (10)	0,006

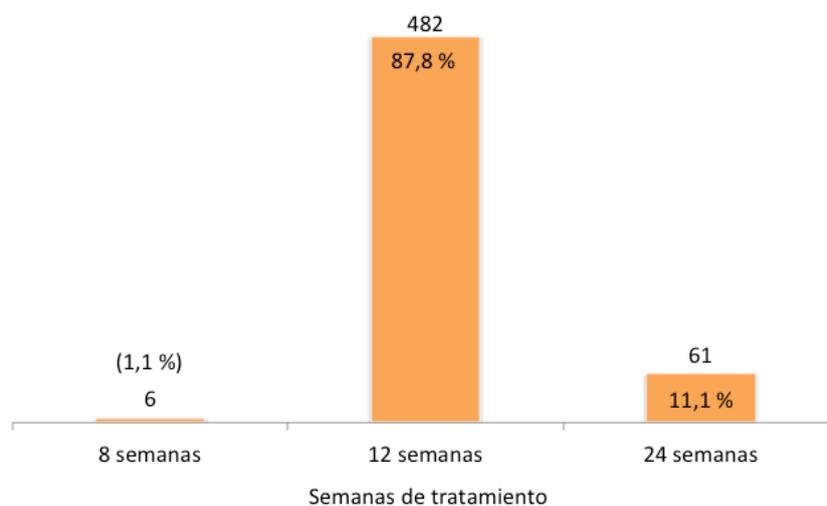
Nota: SOF-LDV: Sofosbuvir-Ledipasvir; SOF-SIM: Sofosbuvir-Simeprevir; SOF-DAC: Sofosbuvir-Daclatasvir; Omb/P/r+D: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir-Dasabuvir, Omb/P/r: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir; SIM-DAC: Simeprevir-Daclatasvir

Un total de 18 tratamientos se realizaron sin combinaciones de antivirales de acción directa, de todos ellos 13 tratamientos fueron una combinación de Sofosbuvir-Ribavirina, 4 Simeprevir con biterapia clásica y 1 Sofosbuvir con biterapia clásica. De ellos, 17 se revisaron en semana 12 post-tratamiento con respuesta viral sostenida en 15 de ellos. Solo 13 se evaluaron en la semana 24 post-tratamiento con CV <64 UI/mL en todos ellos. En el seguimiento se evidenciaron 3 recidivas.

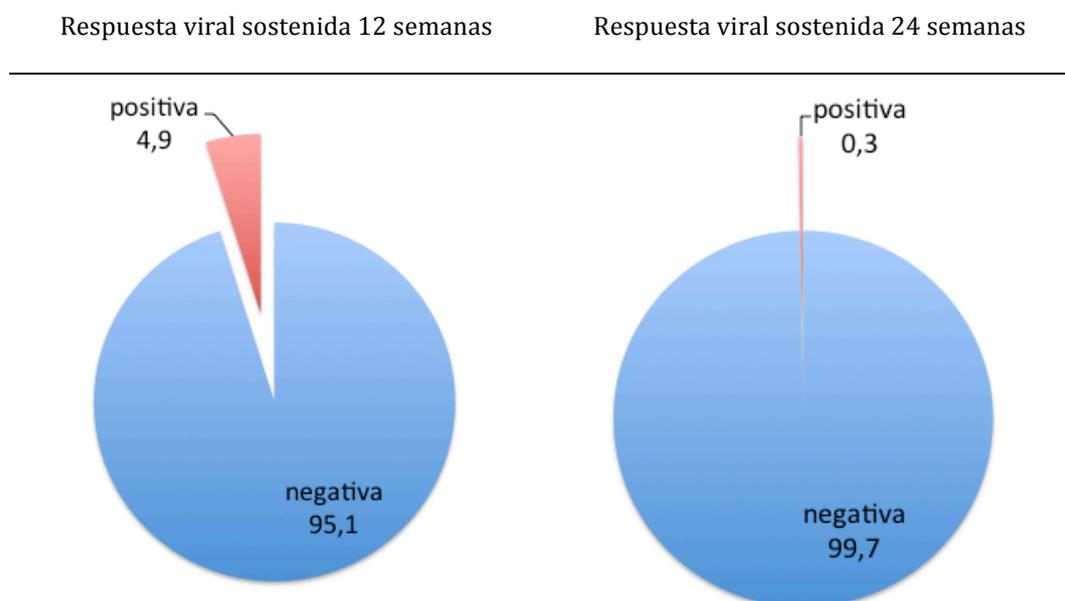
Tabla 12. Características basales de los tratamiento sin combinación de varios AAD.

	Casos	Sexo (H/M)	TOH	VIH	Pre-tratados	RVS12	RVS24
Sofosbuvir-Biterapia	1	1/0	0	0	0	1 (100)	1 (100)
Sofosbuvir-RBV	13	10/3	2	7	6	10 (77)	9 (100)
Simeprevir-Biterapia	4	3/1	0	0	2	4 (100)	4 (100)

Del total de los tratamientos evaluados el 88% tuvo una duración de 12 semanas, frente a el 11% que recibió tratamiento durante 24 semanas o el 1% que fue de 8 semanas.

Gráfica 4. Duración de los tratamientos.

Las tasas globales de respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 y 24 semanas fue del 95% y 99% respectivamente.

Gráfica 5. Tasa de Respuesta Viral Sostenida 12 y 24 semanas

Con estas tasas de respuesta globales analizamos la respuesta por tratamiento recibido a la semana 12 y a la semana 24 post-tratamiento para valorar su efectividad de aquellos

casos que alcanzaron dichas revisiones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diversos tratamientos.

Tabla 13. RVS semana 12 post-tratamiento según pauta de tratamiento

RVS 12 semanas	SOF-LDV	SOF-SIM	SOF-DAC	Omb/P/r+D	Omb/P/r	SIM-DAC
n	124	221	52	56	13	10
CV indetectable (%)	116 (93,5)	211 (95,5)	50 (96,2)	54 (96,4)	13 (100)	9 (90)
Recidiva	8 (6,5)	10 (4,5)	2 (3,8)	2 (3,6)	0	1 (10)

Nota: SOF-LDV: Sofosbuvir-Ledipasvir; SOF-SIM: Sofosbuvir-Simeprevir; SOF-DAC: Sofosbuvir-Daclatasvir; Omb/P/r+D: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir-Dasabuvir, Omb/P/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; SIM-DAC: Simeprevir-Daclatasvir

Tabla. 14. RVS semana 24 post-tratamiento según pauta de tratamiento

RVS 24 semanas	SOF-LDV	SOF-SIM	SOF-DAC	Omb/P/r+D	Omb/P/r	SIM-DAC
n	73	186	31	35	8	4
CV indetectable (%)	73 (100)	185 (99,5)	31 (100)	35 (100)	8 (100)	4 (100)
Recidiva	0	1 (0,5)	0	0	0	0

Nota: SOF-LDV: Sofosbuvir-Ledipasvir; SOF-SIM: Sofosbuvir-Simeprevir; SOF-DAC: Sofosbuvir-Daclatasvir; Omb/P/r+D: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir-Dasabuvir, Omb/P/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; SIM-DAC: Simeprevir-Daclatasvir

Igualmente analizamos la respuesta al tratamiento por genotipo a la semana 12 y 24 post-tratamiento. Hubo diferencias estadísticamente significativa entre las tasas de Respuesta Viral Sostenida a la semana 12 entre diferentes genotipos ($p=0,039$). Sin embargo a la semana 24 no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre genotipos ($p=0,607$).

Tabla 15. RVS semana 12 post-tratamiento según genotipo

	Genotipo						Total	Sign. Valor de p
	1	1A	1B	2	3	4		
n total	52	98	210	8	64	55	488	
RVS12	52	95	200	8	56	52	463	
% pac	100	96,9	95,2	100	87,5	94,5	94,9	0,039

Tabla 16. RVS semana 24 post-tratamiento según genotipo

	Genotipo						Total	Sign. Valor de p
	1	1A	1B	2	3	4		
n total	41	75	150	6	35	38	345	
RVS12	41	74	150	6	35	38	344	
% pac	100	98,7	100	100	100	100	99,7	0,607

Durante el seguimiento se objetivó una disminución de la CV sin alcanzar valores < 64 UI/mL en 51 pacientes. Para establecer qué factores podrían influir en este aspecto, las variables sexo; edad; portador de VIH o de trasplante hepático; tipo de genotipo; grado de fibrosis; carga viral (CV) basal; haber recibido tratamiento previamente; tipo de antiviral de acción directa (AAD); combinación del tratamiento recibido con interferón y/o Ribavirina; niveles de albumina, plaquetas, GOT, GPT, bilirrubina, creatinina e INR basales, y MELD se incluyeron en un análisis de factores predictivos de respuesta a la semana 4 de tratamiento realizando un análisis de la Rho de Spearman-Pearson con el fin de encontrar las variables que predijera la probabilidad de CV >64 UI/mL en esta semana. Con estos resultados se construyó un modelo multivariado en el que se incluyeron las variables que alcanzaron en el análisis univariado la significación estadística o que eran relevantes desde el punto de vista clínico. El modelo resultante se describe en las siguientes tablas.

Tabla. 17 Modelo de regresión logística factores predictores de la respuesta viral en semana 4 de tratamiento.

	Observado		Pronosticado		
			CV4		Porcentaje correcto
			negativa	positiva	
Paso 1	CV4 recodificada	negativa	302	105	74,2
		positiva	16	24	60,0
	Porcentaje global				72,9

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% Exp (B)	
							Inferior	Superior
Sexo	0,573	0,432	1,756	1	0,185	1,773	0,760	4,135
TOH	0,797	0,405	3,875	1	0,049	2,220	1,003	4,910
VIH	0,861	0,486	3,141	1	0,076	2,366	0,913	6,133
Genotipo	0,243	0,102	5,610	1	0,018	1,275	1,043	1,558
ALB inicio	-0,718	0,285	6,358	1	0,012	0,488	0,279	0,852
INR Basal	0,231	0,087	7,099	1	0,008	1,260	1,063	1,494
Edad	0,412	0,340	1,470	1	0,225	1,509	0,776	2,936
Constante	-1,733	1,343	1,665	1	0,197	0,177		

Las variables trasplante, VIH, tipo de genotipo, albumina basal e INR, obtuvieron significación estadística en el modelo de regresión logística para predecir la negativización de la CV en semana 4 en el 74,2% de los casos, y el 60% de los casos con CV > 64 UI/mL, siendo el porcentaje global de clasificación mayor del 72%.

Además, la presencia de CV >64 UI/mL a las 4 semanas de tratamiento se asociaba con mayor probabilidad de fracaso del tratamiento con una OR de 2.4.

Este análisis se realizó igualmente para predecir la respuesta viral sostenida (RVS) a la semana 12. Para ello se analizaron igualmente todas las variables con la Rho de Spearman-Pearson seleccionando aquellas que mostraban alguna relación con la obtención de respuesta viral sostenida en la semana 12 como en el caso anterior. Obteniendo el siguiente modelo estadístico.

Tabla 18. Modelo de regresión logística de los factores predictores de RVS 12 semanas post-tratamiento

Tabla de clasificación

	Observado		Pronosticado		
			RVS 12 sem		Porcentaje correcto
			negativa	positiva	
Paso 1	RVS 12 sem	negativa	290	160	64,4
		positiva	5	19	79,2
	Porcentaje global				65,2

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad	0,157	0,419	0,140	1	0,708	1,170	0,514	2,663
Sexo	0,469	0,504	0,866	1	0,352	1,598	0,595	4,287
Genotipo	0,331	0,125	7,025	1	0,008	1,392	1,090	1,778
Plaquetas Basal	0,000	0,000	4,314	1	0,038	1,000	1,000	1,000
VIH	-1,679	0,788	4,541	1	0,033	0,187	0,040	0,874
Fibrosis	-0,108	0,285	0,142	1	0,706	0,898	0,513	1,571
Constante	-2,560	1,505	2,893	1	0,089	0,077		

Las variables VIH, genotipo, plaquetas, grado de fibrosis, edad y sexo obtuvieron significación estadística en el modelo de regresión logística para predecir la obtención de RVS en la semana 12 en el 64,4% de los casos, y el 79,2 % de los casos con CV>64, siendo el porcentaje global de clasificación algo mayor al 65%.

La mayoría de los paciente presentó una buena tolerabilidad a los fármacos, con algún síntoma leve como astenia o insomnio que no alteró sus hábitos diarios. Solo se retiró el tratamiento por síntomas de astenia intensa en un caso. Se presentaron 3 reacciones graves que supusieron la interrupción del tratamiento: una reacción dérmica, interacción con tacrolimus en el contexto de trasplante renal, hiperbilirrubinemia.

Durante el seguimiento de los pacientes se evidenciaron 9 éxitos, solo uno de ellos ocurrió cronológicamente cerca del tratamiento, sin poder asociarse a él ya que se

encontraba en el post-trasplante inmediato. En el resto de los casos habían alcanzado al menos las 12 semanas post tratamiento con RVS. En tres de los casos el fallecimiento estuvo en relación con patología cardíaca: pericarditis; insuficiencia cardíaca y Flutter en paciente con enfermedad severa de Ebstein (pendiente de trasplante cardíaco), shock cardiogénico con necesidad de marcapasos externo. En otros 3 casos el fallecimiento estuvo en el contexto de enfermedad tumoral: 2 recidivas sobre injerto del Hepatocarcinoma y una lesión tumoral de cavidad oral.

Otro de los éxitos ocurrió en el contexto de cuadro infeccioso con descompensación hepática grave; otro de ellos aconteció en paciente trasplantado F4 con encefalopatía persistente y por último hipertensión pulmonar en el contexto del trasplante. No pudiendo asociarse estos hallazgos de forma directa al tratamiento realizado.

Gracias al análisis de resistencias se han evaluado las mismas en los casos en los que se positivizó la carga viral tras finalización del tratamiento o durante el mismo. De los tratamientos realizados, 38 de ellos presentaron recidiva de la infección. Se disponía de los resultados del estudio de resistencias en el momento del análisis de los datos de 9 de ellos.

El resumen de las características basales de los pacientes en los que se realizó estudio de resistencias se describe en la siguientes tablas

Tabla 19. Características demográficas y resultados de los análisis de resistencias de los pacientes estudiados con recidiva.

Sexo	Genotipo	Fibrosis	TOH	TTO previo	Pauta AAD	Resistencias
Hombre	1	F4	No	Resp.nulo (PR)	SOF-SIM	NS3,N55a, N55b Neg
Hombre	4	F3	Si	Recidiva (PR)	SOF-SIM	NS3,N55a, N55b Neg
Mujer	1B	F4	No	E2 ^o	SOF-SIM	NS3,N55a, N55b Neg
Mujer	1A	F3	Si	Recidiva (PR)	SOF-SIM	NS3:Q80K; Y D168E; N55a N55b Neg.
Hombre	3	F4	No	Recidiva (PR)	SOF-DAC	NS3-N55b:Neg N55a: A30K
Mujer	1B	F3	Si	Resp.nulo (PR)	SOF-SIM	NS3:168V; N55a: neg; N55b: 554S

Mujer	1B	F4	No	Recidiva (PR)	SOF-SIM	NS3:168V; N55a-N55b: neg
Hombre	1B	F4	No	Recidiva (PR)	SOF-SIM	NS3,N55a, N55b Neg
Hombre	1B	F2	Si	Naive	SOF-SIM	NS3,N55a, N55b Neg

Nota: PR: Peg-Interferón-Ribavirina, SOF: Sofosbuvir, SIM: Simeprevir, DAC: Daclatasvir, LDV: Ledipasvir, E2º: Efectos secundarios, Resp.nulo: Respondedor nulo, Neg: Negativo

De los pacientes estudiados solo 4 mostraron mutaciones asociadas a resistencias. Q80K y D168E se asocian a resistencias frente a los inhibidores de la proteasa. Por otro lado la mutaciones A30K posición asociada a resistencia al daclatasvir, 168V se asocia a resistencia a simeprevir y paritaprevir. 554S resistencia a Dasabuvir.

Análisis por subpoblaciones

- Trasplante hepático (TOH)
 - o De los 85 tratamientos realizados sobre pacientes en el contexto del trasplante, hubo un predominio del genotipo 1B presente en el 59 % de los casos. El 49 % de los casos presentaba una fibrosis F4, seguido en frecuencia el grado F3 con el 28%. Dentro de los pautas terapéuticas empleados para el tratamiento del VHC destacaron las combinaciones sofosbuvir-simeprevir (52% de los casos), sofosbuvir-ledipasvir (30'6% de los casos) y sofosbuvir-daclatasvir (14% de los casos)
 - o Se evidenciaron 9 recidivas del VHC
 - o El 40% aproximadamente había sido tratado previamente.

La distribución del tratamiento inmunosupresor se describe en la siguiente tabla.

Tabla 20. Distribución de la población trasplantada por tipo de inmunosupresión.

Tratamiento	Frecuencia	% válido
Tacrolimus	27	31,39
Ciclosporina	19	22,10
Tacrolimus/Micofenolato	13	15,12
Ciclosporina/Micofenolato	12	13,95
Everolimus	8	9,30
Micofenolato	7	8,14
TOTAL	86	100

- RVS a 12 y 24 semanas: 70 de los casos alcanzaron la semana 12 post-tratamiento, con respuesta viral sostenida en un 92,9 % (65 casos) y 5 recaídas (7,1%). De los 50 pacientes que alcanzaron la semana 24 de seguimiento post-tratamiento, el 100% presentaba respuesta viral sostenida.

Tabla 21. Tasas de respuesta viral sostenida en semana 12 y 24 post-tratamiento en la población trasplantada.

	RVS 12 semanas		Significación Valor p	RVS 24 semanas		Significación Valor p
	negativa	positiva		negativa	positiva	
TOH	65	5	0,337	50	0	0,683
No TOH	405	19		300	1	
Total	470	24		350	1	

- Uno de los paciente de esta serie se benefició del TOH tras 2 tratamientos con antivirales de acción directa, no conociendo en el momento del análisis de los datos su respuesta al segundo tratamiento antiviral.
- Insuficiencia renal
 - Se consideró insuficiencia renal crónica aquellos pacientes que presentaran $FG < 60 \text{ ml/min/1,75 m}^2$.

- Se clasificó a los pacientes en pacientes con filtrado glomerular (FG>90) normal, filtrado glomerular disminuido (FG: 60-90) y con insuficiencia renal crónica (FG<60) con los siguientes resultados.

Tabla 22. Distribución de la población estudiada según función renal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	IR crónica	67	12,1	12,3
	FG disminuido	170	30,7	31,3
	FG normal	306	55,3	56,4
	Total	543	98,2	100,0

Las tasas de respuesta viral sostenida según función renal se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 23. Datos de respuesta viral sostenida en semana 12 post-tratamiento según función renal.

		RVS 12 semanas		Total	Sign. Valor de p
		negativa	positiva		
FG basal	IR crónica	57	3	60	0,488
	FG disminuido	149	5	154	
	FG normal	257	16	273	
Total		463	24	487	

Tabla 24. Datos de respuesta viral sostenida en semana 24 post-tratamiento según función renal.

		RVS 24 semanas		Total	Sign. Valor de p
		negativa	positiva		
FG basal	IR crónica	42	0	42	0,658
	FG disminuido	115	0	115	
	FG normal	187	1	188	
Total		344	1	345	

- Las tasas de respuesta viral sostenida fueron similares entre los diferentes grupos según su función renal sin evidencia de diferencias estadísticamente significativas.
- Se evidenció empeoramiento de la función renal post-tratamiento. Este empeoramiento fue estadísticamente significativo.

Tabla 25. Distribución de la población estudiada según función renal basal y post-tratamiento.

FG	Basal	Post-tratamiento
IRC	67 (12,33)	86 (16,38)
FG disminuido	170 (31,32)	274 (52,19)
FG normal	306 (56,35)	165 (31,43)
Total	543	525

Tabla 26. Tabla de contingencia de la población estudiada según función renal pre y post-tratamiento.

		FG final			Total	Sign. Valor de p
		IR crónica	IR leve	FG normal		
FG basal	IR crónica	46	16	3	65	0,000
	FG disminuido	36	114	12	162	
	normal	4	142	148	294	
Total		86	272	163	521	

- VIH

- Se trataron 121 casos de los cuales 5 recidivaron tras el tratamiento. El genotipo predominante en esta subpoblación fue el Genotipo 1A en el 33,33% de los casos, seguido del Genotipo 4 con el 25%, y el Genotipo 3 presente en el 19,66% de los casos. Aproximadamente el 46 % de ellos tenía un grado de fibrosis F4, y el 36 % F3.
- El 26,44% de los casos había recibido tratamiento antiviral previamente.

- RVS semanas 12-24: 114 de los pacientes VIH alcanzaron la semana 12 de seguimiento post-tratamiento con tasas de respuesta viral sostenida superiores al 98%. Solo en 2 casos se evidenció recidiva (el 1,76%). De los 76 pacientes que alcanzaron la semana 24 post-tratamiento no se objetivó ninguna recidiva.

Tabla 27. Tasas de respuesta viral sostenida en semana 12 y 24 post-tratamiento en la población VIH.

	RVS 12 semanas		Significación Valor p	RVS 24 semanas		Significación Valor p
	negativa	positiva		negativa	positiva	
VIH	112	2	0,079	76	0	0,599
No VIH	358	22		274	1	
Total	470	24		350	1	



DISCUSIÓN





6. Discusión

La infección por VHC es la principal causa de hepatitis crónica (HC), hasta el 30 % de ellos desarrollará cirrosis y en un 2 % carcinoma hepatocelular (CHC)(Gower E et al 2014). Se estima que un 3% de la población mundial esta infectada por el virus de la hepatitis C. Por este motivo la infección crónica por el VHC supone en la actualidad, dada su elevada prevalencia, un problema de salud pública a escala mundial.

La reciente aparición de los nuevos antivirales de acción directa ha supuesto cambio total en el planteamiento del tratamiento del VHC. Las terapias actuales han aumentado significativamente las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) con dosificaciones más simples y cómodas, con menores tasas de interacciones farmacológicas. Por lo que se plantea como un tratamiento eficaz y seguro para su control. A pesar de las expectativas que se plantean con estos nuevos fármacos, aun disponemos de pocos datos en población real (Consenso AEEH).

Sesgos y limitaciones.

Este trabajo presenta una serie de limitaciones relacionadas con la propia selección de los casos a estudio. Uno de nuestros objetivos pretendía evaluar la efectividad de los nuevos antivirales de acción directa en la práctica clínica, información poco explorada al inicio de este proyecto. Por lo que se recogió la información de todos los pacientes que constaran que habían recibido tratamiento con los nuevos fármacos durante este periodo. Esto fue posible gracias a los registros de recogida de fármacos del servicio de Farmacia (los nuevos antivirales de acción directa son de dispensación hospitalaria).

A principios de 2015, las indicaciones de tratamiento estaban más limitadas, por lo que el grupo de pacientes con mayor grado de fibrosis presentaba prioridad a la hora de iniciar tratamiento dando lugar a un grupo más numeroso al analizar los datos recogidos.

Por otro lado, la aparición escalonada de los diferentes fármacos ha provocado grupos de tratamiento heterogéneos en número de casos incluidos en cada uno (las pautas que aparecieron en un primer momento tienen poblaciones claramente mayores que las

pautas de más reciente utilización). Igualmente, los regímenes terapéuticos que combinaban solo un antiviral de acción directa con tratamientos clásicos son anecdóticos, ya que debido a sus efectos secundarios, siempre que fuera posible se han utilizado terapias libres de interferón.

Pero debido a la concepción de este trabajo como un estudio en práctica clínica real, fundamentalmente retrospectivo, era imposible aleatorizar a los sujetos o utilizar herramientas como el doble ciego para homogenizar a los grupos de pacientes.

Tampoco debemos olvidar que el seguimiento de los pacientes en el mejor de los casos ha sido de aproximadamente de año y medio, con lo cual el tiempo es otra limitación en nuestro trabajo ya que la reversión de algunos de los efectos deletéreos de la infección por el virus de la hepatitis C probablemente necesiten mayores periodos de tiempo para ser evidenciados, igualmente probables efectos adversos a largo plazo de los tratamientos tampoco se han podido analizar, como sostienen algunas de las guías de seguimiento y tratamiento proponiendo seguimiento posterior de los pacientes de al menos un año (AASLD, AEEH, EASL).

Análisis e interpretación de los resultados.

- Respuesta Viral Sostenida

Los antivirales de acción directa se presentan en los ensayos clínicos como una alternativa eficaz y segura. Tras el análisis de los datos recogidos las tasas de efectividad de las que disponemos son similares a las descritas por los ensayos clínicos con tasas de respuesta viral sostenidas alrededor del 87% en los casos más desfavorables y cercanas al 96% en los casos más benevolentes.

Evaluando las tasas de respuesta viral sostenida por tipo de tratamiento, las combinaciones Sofosbuvir - Simeprevir, Sofosbuvir - Daclatasvir, Ombitasvir / Paritaprevir/ ritonavir ± Dasabuvir presentaron tasas de respuesta viral sostenida en la semana 12 post-tratamiento superiores al 95%. Las pautas Simeprevir-Daclatasvir y Sofosbuvir-Ledipasvir presentaron tasas menos favorables cercanas al 90% de curación en semana 12 post-tratamiento; sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Solo uno de los éxitos no alcanzó la semana 12 post-tratamiento por lo que no se pudo valorar su respuesta a tratamiento. Las tasas de

respuesta viral sostenida en la semana 24 post-tratamiento no mostraron diferencias entre los diferentes regímenes terapéuticos (Dietrich D et al 2015) (TARGET) (Ingiliz P et al 2016).

Al analizar las tasas de respuesta viral sostenida por genotipos sí se evidenció una clara diferencia con respecto al genotipo 3, con tasas de curación a la semana 12 post-tratamiento del 87% frente al resto de genotipos que presentaban datos superiores al 94%. Estos datos están en consonancia con los resultados de otros estudios como los realizados por Buti M. et al 2015.

Estas diferencias no se evidenciaron en el análisis de la respuesta viral sostenida en la semana 24 post-tratamiento en probable relación con la aparición de las recidivas de forma más precoz.

- Factores predictores

Al estudiar los factores predictores de respuesta en la semana 12 post-tratamiento las plaquetas dentro del rango de la normalidad, genotipo 1, menor grado de fibrosis y portador del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se presentaron como variables asociadas a alcanzar la respuesta viral sostenida en dicho momento.

Al intentar analizar estos mismos factores en la semana 24 post-tratamiento no pudimos realizar un modelo útil, muy probablemente por la presencia de un único caso desfavorable (una recidiva).

- Análisis en la semana 4 de tratamiento

Ante los datos expuestos sobre el análisis a la semana 4 de tratamiento, aunque la positividad en este análisis de la carga viral (CV) se relaciona con un aumento de la probabilidad de fallo del tratamiento con una OR de 2'4, dado que dicha incidencia no supone una regla de parada, ni modifica las pautas de tratamiento actuales, podría evitarse de forma general y solo ser solicitada en los casos de pacientes frágiles o en tratamiento con ribavirina para monitorización de hemograma y bioquímica.

- Análisis pre/post-tratamiento

La obtención de buenas tasas de respuesta viral sostenida se relaciona con la disminución de consecuencias y complicaciones de la hepatopatía crónica, entre ellas, la mortalidad. La erradicación del virus, favorece la desaparición de la necro-inflamación hepática y según el grado de fibrosis hepática, la mejoría de la misma.

Aunque en un primer momento pensamos que esta premisa podría ser evaluada en nuestro trabajo con el análisis del MELD pre y post-tratamiento, tras el análisis de los resultados de forma global no se apreciaron cambios estadísticamente significativos. Sin embargo, al analizar los datos de modo agrupado por riesgo de fallecimiento mayor al 19'6 % en los siguientes 3 meses si que se evidenció una mejoría de los resultados de forma estadísticamente significativa. De todos modos, estas diferencias podrían ser más marcadas si analizásemos un periodo de tiempo mayor entre ambas mediciones.

Desde el punto de vista analítico las plaquetas, el INR, los niveles de GOT y GPT, y la bilirrubina presentaron mejoría en sus cifras tras el tratamiento de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, la creatinina presentó un empeoramiento estadísticamente significativo. Se decidió ampliar esta información con el estudio del filtrado glomerular. Al analizar nuestra población de este modo, el empeoramiento de la función renal fue principalmente por el paso de pacientes de filtrado glomerular normal a insuficiencia renal leve, aunque también hubo un pequeño porcentaje de pacientes que empeoraron su función renal a insuficiencia renal crónica, sin aumentar el número de pacientes subsidiarios de hemodiálisis o con insuficiencia renal grave. En este caso, la limitación de nuestro estudio podría deberse igualmente el tiempo, lo que nos interesaría valorar es si dicho empeoramiento en la función renal es mantenido o mejora pasado el periodo de post-tratamiento inmediato.

- Efectos secundarios y éxitus.

Los efectos secundarios en nuestra cohorte han sido en su mayoría leves solo requiriendo la suspensión del tratamiento en 4 casos por efectos adversos graves.

Los éxitus acontecidos en nuestra cohorte durante el periodo de estudio no se relacionaron con el tratamiento. Prácticamente todos los pacientes que fallecieron habían alcanzado la semana 12 post-tratamiento, con tasas de respuesta viral sostenida.

Solo uno de ellos no alcanzó la semana 12 post-tratamiento (complicaciones peritrasplante). Las causas de fallecimiento fueron de tipo tumoral, cardiaco, peritrasplante y de origen infeccioso.

-Poblaciones especiales.

Trasplante:

La recidiva del VHC en los pacientes trasplantados disminuye la supervivencia del injerto y del paciente. El tratamiento de la recurrencia se basaba en terapias con interferón, con bajas tasas de respuesta y alto riesgo de efectos secundarios e incluso de rechazo severo (Jiménez-Pérez M et al 2014). La aparición de las nuevas terapias con los antivirales de acción directa sobre todo aquellas libres de interferón y ribavirina se plantean en los ensayos clínicos como unas alternativas muy atractivas.

En nuestro estudio se analizaron 85 tratamiento sobre pacientes trasplantados con la aparición de 9 recidivas. Las tasas de respuesta viral sostenidas fueron similares a las recogidas de forma general, de un 90% en la semana 12 post-tratamiento y cercanas al 100% en la semana 24 post-tratamiento.

No se presentaron interacciones con los inmunomoduladores. Durante el seguimiento hubo un efecto secundario (hiperbilirrubinemia) que se podía atribuir a una interacción con tacrolimus pero se presentó en el contexto del trasplante renal por alteración en el ajuste de dosis.

Los datos recogidos en los estudio CORAL 1 (Kwo PY et al 2014) donde se estudiaba las tasas de curación en pacientes en el entorno del trasplante con la combinación Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir-Dasabuvir o los resultados sobre otras combinaciones como las más empleadas en nuestro estudio como Sofosbuvir-Simeprevir (Jackson WE et al 2016) o Sofosbuvir ledipasvir (Ciesek S et al 2016) son similares a las observadas tras el análisis de nuestros resultados. Es cierto que estos dos últimos estudios recogen información de un número reducido de casos y con predominio del genotipo 1 pero se desarrollan en practica clínica real y por ello son comparables a la situación de nuestra muestra.



Insuficiencia renal crónica:

Los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) pueden presentar varios estadios. Se consideran pacientes con IRC moderada aquellos con aclaramiento de creatinina (CrCl) 30-80 ml/min o filtrado glomerular < 60 ml/min/1'75m². En ellos las recomendaciones de las guías de tratamiento y los documentos de consenso son las de la población general. Sin embargo existen pocos datos de pacientes con insuficiencia renal crónica grave (FG<15ml/min/1'75m²).

En nuestro estudio dividimos a la población según se filtrado glomerular en función renal normal (FG >90ml/min/1'75m²), filtrado glomerular disminuido (FG: 60-90ml/min/1'75m²), e insuficiencia renal crónica (FG<60ml/min/1'75m²).

En el análisis pre-post-tratamiento se evidenció un empeoramiento de la función renal estadísticamente significativo. Sin embargo, el numero de pacientes con insuficiencia renal crónica grave (FG<15ml/min/1'75m²) no varió.

Dentro de los diferentes grupos analizados según función renal no se evidenciaron cambios estadísticamente significativos en relación con la respuesta viral sostenida a la semana 12 y 24 post-tratamiento con tasas de respuesta mayores al 94% en todos los casos.

De lo que se concluye como venían advirtiendo los estudios previos que los pacientes con alteración de la función renal podría seguir las indicaciones generales de tratamiento (Pockros PJ et al 2016).

Sin embargo, llama la atención el empeoramiento de la función renal pre-post-tratamiento que debería ser analizado a más largo plazo para poder considerar este cambio como algo establecido tras el uso de los nuevos fármacos y no algo temporal como pudiera parecer.

Portadores del VIH

En comparación con las personas no infectadas por VIH, los individuos seropositivos tienen, en general, seis veces más probabilidades de tener hepatitis C (Platt L et al 2016).

Esta coinfección supone una complicación añadida, en primer lugar por el gran número de personas afectadas, además de por la complejidad del manejo de estos pacientes por el impacto negativo de la infección por VIH en la evolución natural de la hepatitis C (Soto B et al 1997),(Graham CS et al 2001).

En nuestra cohorte se estudiaron 121 casos de coinfección, el 4 % aproximadamente presentó recidiva de la infección tras el tratamiento. Las tasas de curación a semana 12 post-tratamiento alcanzaron el 98 % semejantes a las de los pacientes no coinfectados. Estos datos apoyan las recomendaciones de las guías de consenso al respecto de no realizar diferencias entre población coinfectada por VIH y mono infectada y los resultados de otros estudios recientes como los de Rockstroh JK et al 2016 o los de Hawkins C et al 2016, este último en práctica clínica real.

- Recidivas

A pesar de las buenas tasas de respuesta viral sostenida obtenida en los ensayos clínicos y en los estudios de practica real, seguimos evidenciando recaídas. Los fracasos al tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa que se identificaron como recidiva de la carga viral se recogieron en un 6'9% de los casos estudiados, siendo en este porcentaje algo mayor al recogido por otros estudios en practica real (Ingiliz P et al 2016). Gracias al estudio de resistencias pudieron estudiarse algunos de los afectados. En el momento del análisis de los resultados disponíamos de los estudios de resistencias de 9 pacientes, presentando solo 4 de ellos mutaciones asociadas a resistencias que afectaban a los tratamientos que habían recibido. Con esta información se iniciaron nuevas pautas de tratamiento dirigidas. Solo en uno de los casos falló a 2 terapias con antivirales de acción directa.

En un principio, las resistencias se presentaba la respuesta perfecta a la persistencia de fallos al tratamiento. Sin embargo, no todos los pacientes presentan resistencias al momento de analizarlas. Esto último no quiere decir que no las haya existido. Como ya recogíamos en el apartado de introducción, existen resistencias que se expresan solo ante la presencia del fármaco y que tras un periodo de lavado desaparecen al ser sustituidas las cepas mutantes por la variante salvaje con mayor capacidad de replicación (Bartels DJ et al 2008), (Soriano V et al 2008).

Igualmente todavía no queda definida la utilidad que podría tener la búsqueda de resistencias basales para dirigir aun más los tratamientos (Vermehren J et al 2012). Es cierto que el estudio de algunas mutaciones como el polimorfismo Q80K, relacionado con una baja respuesta al simeprevir en genotipo 1A, podría ser útil, pero ante la amplia gama de pautas terapéuticas disponibles actualmente y la baja tasa de recidivas, parece más sensato utilizar las guías de recomendaciones terapéuticas y solo realizar estudios de mutaciones en casos seleccionados una vez falle el primer tratamiento (Ruggiero T et al 2015) (Buti M et al 2015).

CONCLUSIONES





7. Conclusiones

De los resultados del presente trabajo de Tesis Doctoral se obtienen las siguientes conclusiones:

1. Los nuevos antivirales de acción directa (AAD) se presentan como terapias seguras y efectivas para el tratamiento del VHC
2. En la práctica clínica se obtienen tasas de RVS semejantes a las recogidas en los ensayos clínicos. (superior a en todos los casos al 93,5%)
3. Los fracasos al tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa (AAD) son escasos. En parte relacionadas con variantes asociadas a la resistencia, pero otros de los fallos del tratamiento se deben a factores del huésped, a las propiedades del fármaco empleado y de la estrategia terapéutica aplicada.
4. Los pacientes que presentaron fracaso de las nuevas terapias AAD se beneficiaron de cambios de regímenes seleccionados según estudio de resistencias alcanzando en casi todos los casos respuesta viral sostenida.
5. El genotipo 3 presenta peores tasas de respuesta al tratamiento (datos de efectividad a la semana 12 pos-tratamiento del 87,5%).
6. Los valores analíticos presentaron mejorías tras completar los tratamientos y conseguir respuesta viral sostenida (RVS), excepto la función renal que presentó un leve empeoramiento.
7. Se evidenciaron cambios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes en los valores de MELD según riesgo de mortalidad a los tres meses del 19% pre y post-tratamiento.



BIBLIOGRAFÍA





8. Bibliografía:

1. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57. [DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027. PMID: 25086286]
2. World Health Organization, WHO.int.[actualización 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26;347(13):975-82. [PMID:12324553]
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22;358(9286):958-65. [PMID:11583749]
5. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416. [DOI: 10.1056/NEJMoa1012912]
6. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; Mar 31; 364(13):1195-206. [DOI: 10.1056/NEJMoa1010494]
7. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V. et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV-genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147:132-142.[PMID: 24704719]
8. Lam BP, Jeffers T, Younoszai Z, Fazel Y, Younossi ZM. The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2015;8(5):298-312. [DOI:10.1177/1756283X15587481]

9. Robertson B, Myers G, Howard C, Brettin T, Bukh J, Gaschen B. et al. Classification nomenclature and database development for hepatitis C virus and related viruses: proposals for standardization. *Arch Viral* 1998;143:2493-2503. [PMID: 9930205]
10. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52. [PMID:11439948, DOI: 10.1056/NEJM200107053450107]
11. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpar D, Pawlotsky TM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* Jan 2004, 39(1):5-19
12. Hwang SB, Lo SY, Ou JH, Lai MM. Detection of cellular proteins and viral core protein interacting with the 5' untranslated region of hepatitis c virus RNA. *J Biomed Sci* 1995;2:227-236. [PMID: 11725058]
13. Matsumoto M, Hwang SB, Jeng KS, Zhu N, Lai MM. Homotypic interaction and multimerization of hepatitis C virus core protein. *Virology* 1996;218:43-51. [PMID: 8615040]
14. Shimoike T, Mimori S, Tani H, Matsuura Y, Miyamura T. Interaction of hepatitis C virus core protein with viral sense RNA and suppression of its translation. *J Virol* 1999; 73:9718-9725.[PMID:10559281]
15. Carrick RJ, Schlauder GG, Peterson DA, Mushahwar IK. Examination of the buoyant density of hepatitis C virus by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1992;39:279-289. [PMID: 1331152]
16. Umlauft F, Wong DT, Oefner PJ, Underhill PA, Cheung RC, Wright TL. et al. Hepatitis C virus detection by single-round PCR specific for the terminal 3' noncoding region. *J Clin Microbiol* 1996;34:2552-2558.
17. Jin L, Peterson DL. Expression, isolation, and characterization of the hepatitis C virus ATPase/RNA helicase. *Arch Biochem Biophys.* 1995 Oct 20;323(1):47-53. [PMID:7487072; DOI:10.1006/abbi.1995.0008]
18. Cocquerel L, Voisset C, Dubuisson J. Hepatitis C virus entry: potential receptors and their biological functions. *J Gen Virol*, May 2006; 87: 1075-1084 [doi: 10.1099/vir.0.81646-0]
19. Domingo E, Holland JJ. RNA virus mutations and fitness for survival *Annu Rev Microbiol* Oct 1997,(51): 151-178 [DOI: 10.1146/annurev.micro.51.1.151]

20. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Gttvih.org [Actualización a 2016] Disponible en: http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/26-05-16
21. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. *J Gen Virol* 2004;85:3173-3188. [PMID:15483230]
22. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-973. [PMID:16149085]
23. Lau JY, Davis GL, Prescott LE, Maertens G, Lindsay KL, Qian K. Et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. *Ann Intern Med.* 1996;124(10):868-876. [PMID: 8610915]
24. García Retortillo M, Forns X. Variabilidad genómica e historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(8):514-520.
25. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S35-46. [PMID:12407575 DOI: 10.1053/jhep.2002.36806]
26. Morishima C, Gretch DR. Clinical use of hepatitis C virus tests for diagnosis and monitoring during therapy. *Clin Liver Dis.* 1999 Nov;3(4):717-740.
27. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology,* May 2002; 122(6): 1554–1568
28. Esteban JI, Sauleda S. Laboratory diagnosis of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29 (Supl 2):107-12
29. Merican I, Sherlock S, McIntyre N, Dusheiko GM. Clinical, biological and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Q J Med* Feb1993;86(2):119-125. [PMID:8464987]
30. Asociación Española para el estudio del hígado. Documento del II Consenso para el tratamiento de la hepatitis C 12.4.15

31. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography *J Hepatol* May 2008;48(5): 835-847.[PMID:18334275 DOI:10.1016/j.jhep.2008.02.008]
32. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F. et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis *Ultrasound Med Biol* Dec 2003 ;29 (12):1705-1713 [PMID:14698338]
33. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M. et al. Features associated with success rate and performance of Fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients *Journal of Hepatology* Apr 2007, 46 (4): 628-634. [PMID:17258346, DOI:10.1016/j.jhep.2006.11.010]
34. Schiavon Lde L, Narciso-Schiavon JL, de Carvalho-Filho RJ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 21;20(11):2854-66. [PMID: 24659877]
35. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB. et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg*. 1997Nov;3(6):628-637. [PMID:9404965]
36. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* May-Jun 1984; 4(3):430-435. [PMID:6724511]
37. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter-Borg PL. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. Apr 2000;31(4):864-871. [PMID:10733541 DOI:10.1053/he.2000.5852]
38. Kamath P. Scoring severity of chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. Dec 2002;17 (s.3):s298-s299. [PMID:12472953]
39. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.

- Hepatology. Feb 2001;33(2) :464-70.[PMID:11172350
DOI:10.1053/jhep.2001.22172]
40. EASL: European Association for the Study of the Liver. Recommendations on treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015. 63: 199-236
 41. AASLD: American Association for the study of the Liver Disease. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*, Aug 2015. 62 (3):932-954. [DOI: 10.1002/hep.27950]
 42. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* Jan 2006. 44(1): 217-231
 43. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):433-85. PMID: 26597456 DOI:10.1016/j.jhep.2015.10.006
 44. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472. [PMID:9024300]
 45. Böker KH, Dalley G, Bahr MJ, Maschek H, Tillmann HL, Trautwein C. et al. Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 203-210. [PMID:8985291]
 46. Dickson RC, Caldwell SH, Ishitani MB, Lau JY, Driscoll CJ, Stevenson WC et al. Clinical and histologic patterns of early graft failure due to recurrent hepatitis C in four patients after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61:701-705. [PMID:8607170]
 47. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M. et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1992; 103:317-322, [PMID: 1377143]
 48. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey, MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-896. [PMID: 11910340]

49. Feray C, Samuel D, Thiers V, Gigou M, Pichon F, Bismuth A. et al. Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. *J Clin Invest* 1992; 89: 1361-1365. [PMID: 1313453]
50. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT. et al. Log-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 344: 815-820. [PMID: 8596547]
51. Rosen HR, O'Reilly PM, Shackleton CR, McDiarmid S, Holt C, Busuttil RW. et al. Graft loss following liver transplantation in patients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 1996; 62: 1773-1776. [PMID: 8990361]
52. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35: 666-678. [PMID: 11690716]
53. Mathurin P, Bouquet C, Poinard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C. et al. Impact of hepatitis B and C on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257- 263. [PMID: 9862875]
54. Blackard JT, Kemmer N, Sherman KE. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology* 2006 Jul; 44(1):15-22[PMID:16799966; DOI:10.1002/hep.21283]
55. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:47-56 [PMID: 10670409]
56. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1035-1045
57. Gragnani L, Fognani E, Piluso A, Boldrini B, Urraro T, Fabbrizzi A. et al. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1145-1153. [PMID: 25431357]
58. Michot JM, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, Suarez F. et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus

- and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol.* 2015 Mar;90(3):197-203. [PMID: 25417909]
59. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E. et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2012 Nov;56(5):1681-1687. [PMID: 22619107]
60. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2009 Sep;145(9):1040-7.[PMID: 22619107]
61. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul; vol16(7):97–808, [DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5.]
62. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997 jan ;26:1-5. [PMID:9147999]
63. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001 Aug;33:562-9. [PMID:11462196 DOI:10.1086/321909]
64. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan, K.; Scheib, R. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001 Feb;32:492-7.[PMID:11170959 DOI:10.1086/318501]
65. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Valencia E, Rodriguez-Rosado R, Munoz F, Gonzalez-Lahoz J. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999 Jan;15:1-4. [PMID:10098988]

66. Dieterich DT, Purow JM, Rajapaksa R. Activity of combination therapy with interferon alfa-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients co-infected with HIV. *Semin Liver Dis* 1999;19 (supp):87-94. [PMID:10349696]
67. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A. Clinical progression of hepatitis C virus related chronic liver disease in human immunodeficiency virus infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology*. 2007 Sep; 46(3): 622-630. [PMID:17659577 DOI:10.1002/hep.21757]
68. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA; Quereda C. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug; 50(2): 407-413. [PMID:19575364 DOI:10.1002/hep.23020]
69. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, Wichmann MA, Crespo M, López-Aldeguer J. Effects of sustained viral response in patients with HIV and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Jul; 66(3): 280-287.[PMID:25157646 DOI:10.1097/QAI.0000000000000156]
70. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014; 312(6): 631-40.
71. González-Grande, R, Jiménez-Pérez, M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1421-32. [PMID: 26819511]
72. Hoofnagle JH, Seef LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* Dec 2006;355 (23):2444-2451.[PMID:17151366; DOI:10.1056/NEJMct061675]
73. Crotty S, Maag D, Arnold JJ, Zhong WD, Lau JYN, Hong Z et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med* 2000;6:1375-79.
74. Bodenheimer HC, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB et al.

- Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: A multicenter trial. *Hepatology* Aug 1997;26(2):473-477 [PMID:9252161,DOI:10.1002/hep.510260231]
75. Strader DR, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
76. Documento de II consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (supl. 2): 216-30.
77. Guías AEEH manejo de las infecciones por los virus de las hepatitis C 2017. <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/03/documento-consenso.pdf>
78. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:225-230.
79. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Simeprevir with pegylated alfa 2 a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 403-413. [PMID: 24907225]
80. Hussaini T. Paritaprevir/ritonavir-ombitasvir and dasabuvir, the 3D regimen for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a concise review. *Hepat Med.* 2016 May 18;8:61-8. [PMID:27274322]
81. McCormack PL. Daclatasvir: a review of its use in adult patients with chronic hepatitis C virus infection. *Drugs.* 2015 Apr;75(5):515-24. [PMID: 25721433]
82. Bourlière M, Adhoute X, Ansaldi C, Oules V, Benali S, Portal I et al. Sofosbuvir plus ledipasvir in combination for the treatment of hepatitis C infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1483-94. [PMID:26595560]
83. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus

- genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015 Mar 21; 385(9973):1075-86. [PMID:25467591]
84. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):164-175.e4. [PMID:27720838]
85. Feld JJ, Jacobson I M, Hédoze M D, Asselah T, Ruane P J, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2599-2607. [PMID: 26571066]
86. Tran T, Morgan T, Thuluvath P, Etzkorn K, Hineostroza F, Tong M, McNally J, et al. Safety and Efficacy of Treatment with Sofosbuvir+GS-5816±Ribavirin for 8 or 12 Weeks in Treatment Naïve Patients with Genotype 1-6 HCV Infection. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):237A.
87. Shahid I, AlMalki WH, Hassan S, Hafeez MH. Real-world challenges for hepatitis C virus medications: a critical overview. *Crit Rev Microbiol*. 2017 May 25:1-18. [PMID:28539069]
88. Londoño MC, Abalde JG, Altamirano J, Decaens T, Forns X. Clinical trial watch: reports from the AASLD Liver Meeting®, Boston, November 2014. *J Hepatol*. 2015 May;62(5):1196-203. [PMID: 25646885]
89. Sofosbuvir with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection (NEUTRINO). NCT01641640. Apr 2014
90. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878-87. [PMID:23607594]
91. Safety Study of Regimens of Sofosbuvir, GS-0938, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Infection (QUANTUM), NCT01435044 Jan 2014
92. Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. NCT01260350. Nov 2014

93. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):736-743.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.007.
94. Mariño Z, van Bommet F, Fornis X, Berg T. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C. *Gut* 2014; 63:207-215. [PMID: 24253934]
95. A Study of TMC435 in Combination With PSI-7977 (GS7977) in Chronic Hepatitis C Genotype 1-Infected Prior Null Responders To Peginterferon/Ribavirin Therapy or HCV Treatment-Naive Patients (COSMOS). NCT01466790. Jan 2015.
96. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Coregidor A. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in no-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment -naive patients: the COSMOS randomised study. *The Lancet* 2014; 384: 1756-1765. [PMID: 25078309]
97. Ruggiero T, Proietti A, Boglione L, Milia MG, Alice T, Burdino E, et al. Predominance of hepatitis C virus Q80K among NS3 baseline-resistance-associated amino acid variants in direct-antiviral-agent-naive patients with chronic hepatitis: Single-centre experience. *Arch. Virol.* 2015. 160(11):2881-5. [PMID: 26249823]
98. HCV-TARGET- Hepatitis C Therapeutic Registry and Research Network. NCT01474811. Nov 2016
99. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK. Et al; Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*. 2016 Feb;150(2):419-29. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.013.

100. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N. et al. Final evaluation of 955 HCV patients treated with 12 week regimens containing sofosbuvir +/- simeprevir in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *J Hepatol* 2015;62:S621 [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(15)30978-8]
101. 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;370:211-221 [PMID:24428467]
102. 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 May 15;370(20):1889-1898. [PMID:24725239]
103. 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 Apr 17;370(16):1483-1493. [PMID: 24725238]
104. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr. et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):649-659. [PMID:25985734, DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.010] NCT01938430.
105. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1879-88. [DOI: 10.1056/NEJMoa1402355.]
106. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S. et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med*. 2014;370:222-232. [PMID: 24428468]
107. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-1603. [PMID: 24720703]



108. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1973-1982. [PMID: 24725237]
109. Ferenci P, Berstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HVC. *N Eng JMed* 2014; 370: 1983-1992.[PMID: 24795200]
110. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT. et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology.* 2015 Mar;61(3):769-75. [DOI: 10.1002/hep.27567.]
111. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1878-1887. [PMID: 23607594]
112. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS. et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368:1867-1877. [PMID: 23607593]
113. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH. et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370:1993-2001. [PMID: 24795201]
114. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N. et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015;61:1127-1135. [PMID: 25614962]
115. Gane E, Hyland RH, An DI, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D. et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology.* 2015 Nov;149(6):1454-1461.e1. [DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.063].
116. Gao M. Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors. *Curr Opin Virol.* 2013;3:514-520. [PMID: 23896281]

117. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013 Jun 15;381(9883):2100-7. [DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60247-0].
118. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Sep;15(9):1049-54. [DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00157-7].
119. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR. et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol*. 2015;62:1040-1046. [PMID: 25450208]
120. Forns X, García-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M. et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol*. 2003;39:389-396 [PMID: 12927925]
121. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R, Fenkel JM. et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*. 2015;148:100-107. [PMID: 25261839]
122. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Rando-Muñoz FJ. Management of recurrent hepatitis C virus after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16409-16417. [PMID: 25469009]
123. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgará VM, Hussaini T. Drug Interactions With Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Implications for HIV and Transplant Patients. *Ann Pharmacother*. 2015;49:674-687. [PMID: 25770114]
124. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS, Curry MP, Kwo PY. et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis

- C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015;148:108-117. [PMID: 25304641]
125. Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology*. 2015;61:1880-1886. [PMID 25722203]
126. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014;371:2375-2382. [PMDI: 25386767]
127. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease. *World J Hepatol*. 2015;7:213-225. [PMID: 25729476]
128. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat*. 2007;14:697-703. [PMID: 17875004]
129. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, Longuet M, Pol S, Blanc F et al. Peg-IFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:831-837. [PMID: 23606708]
130. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, Alpers CE, Wilson J, Chung M et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int*. 1994;46:1700-1704. [PMID: 7535369]
131. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, Sáez-Gómez AB, Rodrigo-López JM. Metabolic syndrome after liver transplantation. *Liver transplantation Technical issues and complications*. Croatia: ed InTech; 2012;349-360.
132. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*. 2014;59:1293-1302. [PMID: 24122848]

133. Pearlman B, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis* 2011; 52:889–900.
134. Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, Marcial M, Byrn RA, Pfeiffer T. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naive subjects. *J Infect Dis.* 2008 Sep 15;198(6):800-7. doi: 10.1086/591141.
135. Soriano V, Perelson AS, Zoulim F. Why are there different dynamics in the selection of drug resistance in HIV and hepatitis B and C viruses? *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jul;62(1):1-4. [DOI: 10.1093/jac/dkn175].
136. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. *J Hepatol* 2015; 63: 1511-1522 [PMID:26299621 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.010]
137. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis* 2015; 61:730–40.
138. George S, Bacon B, Brunt E, Mihindukulasuriya K, Hoffman J, Di Bisceglie A. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009; 49:729–38.
139. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med.* 2014 Dec 18;371(25):2375-82. [DOI: 10.1056/NEJMoa1408921]
140. Jackson WE, Hanouneh M, Apfel T, Alkhouri N, John BV, Zervos X et al. Sofosbuvir and simeprevir without ribavirin effectively treat hepatitis C virus genotype 1 infection after liver transplantation in a two-center experience. *Clin Transplant.* 2016 Jun;30(6):709-13. [DOI: 10.1111/ctr.12738]
141. Ciesek S, Proske V, Otto B, Pischke S, Costa R, Lütthegemann M et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with

- hepatitis C virus re-infection after liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2016 Jun;18(3):326-32. [DOI: 10.1111/tid.12524]
142. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology.* 2016 Jun;150(7):1590-8. [DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.078]
143. Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosavljevic M, Welzel TM, Van der Valk M et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. *Antivir Ther.* 2016 Nov 15. [DOI: 10.3851/IMP3108]
144. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, Palella F, Mclaughlin M, Green R et al. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep;71(9):2642-5. [DOI: 10.1093/jac/dkw203].
145. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis.* 2016 Nov 15;63(10):1320-1324.
146. Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 487-503 [PMID: 23199507 DOI: 10.1016/j.bpg.2012.09.011].



ANEXOS





9. Anexos:

Anexo 1:

- Tratamiento recomendado para mono y coinfectado con VIH en pacientes no cirróticos (naives, o pretratados) por la AESL 2015

Tratamiento	Sofosbuvir Biterapia	Simeprevir Biterapia	SOF-LDV	SOF-SIM
Genotipo				
1A/1B	12 sem.	12 sem. combinado, luego continuar con biterapia 12 sem. más si naive o recaedor o 36 sem. si no respondedor o parcial.	8-12 semanas	12 semanas
2	12 sem.	NO	NO	NO
3	12 sem.	NO	NO	NO
4	12 sem.	12 sem. combinado, luego continuar con biterapia 12 sem. más si naive o recaedor o 36 sem. si no respondedor o parcial.	12 semanas	12 semanas
5 y 6	12 sem.	NO	12 semanas	NO

Tratamiento	SOF-DAC	Omb/P/r +D	Omb/P/r
Genotipo			
1A/1B	12 semanas	12 semanas (con RBV)->1A 12 semanas (sin RBV)->1B	NO
2	12 semanas	NO	NO
3	12 semanas	NO	NO
4	12 semanas	NO	12 semanas +RBV
5 y 6	12 semanas	NO	NO

Nota: SOF-LDV: Sofosbuvir-Ledipasvir; SOF-SIM: Sofosbuvir-Simeprevir; SOF-DAC: Sofosbuvir-Daclatasvir; Omb/P/r+D: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir-Dasabuvir, Omb/P/r: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir; SIM-DAC: Simeprevir-Daclatasvir

- Tratamiento recomendado para mono y coinfectado con VIH en pacientes con cirrosis compensada (naives, o pretratados) por la AESL 2015

Tratamiento	Sofosbuvir Biterapia	Simeprevir Biterapia	SOF-LDV	SOF-SIM
Genotipo				
1A/1B	12 sem.	12 semanas los naives o recidivas 24 semanas los no respondedores o parciales	12 semanas + RBV 24semanas	12 semanas + RBV 24semanas
2	12 sem.	NO	NO	NO
3	12 sem.	NO	NO	NO
4	12 sem.	12 semanas los naives o recidivas 24 semanas los no respondedores o parciales	12 semanas (con RBV) 24semanas (sin RBV)	12 semanas +RBV 24semanas
5 y 6	12 sem.	NO	12 s +RBV o 24s	NO

Tratamiento	SOF-DAC	Omb/P/r +D	Omb/P/r
Pacientes			
Genotipo 1A/1B	12 semanas (con RBV) 24 semanas (sin RBV)	24 semanas (con RBV)->1A 12 semanas (con RBV)->1B	NO
Genotipo 2	12 semanas (sin RBV)	NO	NO
Genotipo3	24 semanas (con RBV)	NO	NO
Genotipo 4	12 semanas (con RBV) 24 semanas (sin RBV)	NO	24 semanas (con RBV)
Genotipo 5 y 6	12 semanas (con RBV) 24 semanas (sin RBV)	NO	NO

Nota: SOF-LDV: Sofosbuvir-Ledipasvir; SOF-SIM: Sofosbuvir-Simeprevir; SOF-DAC: Sofosbuvir-Daclatasvir; Omb/P/r+D: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir-Dasabuvir, Omb/P/r: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir; SIM-DAC: Simeprevir-Daclatasvir

- Tratamiento recomendado para mono y coinfectado con VIH en pacientes no cirróticos (naives, o pretratados) por la AESL 2016

No Cirrosis	Pauta de tratamiento	SOF-LDV	SOF-SIM	SOF-DAC	Omb/P/r +D	Omb/P/r
	Experiencia Pacientes previa a tto.					
Genotipo1A	Naive	8-12s.	NO	12s.	12s. +RBV	NO
	Pretratado	12s+RBV o 24s	NO	12s+RBV o 24s	12+RBV	NO
Genotipo1B	Naive	8-12s.	NO	12s.	8-12s.	NO
	Pretratado	12s.	NO	12s.	12s.	NO
Genotipo2	Ambos	NO	NO	12s.	NO	NO
Genotipo3	Naive	NO	NO	12s.	NO	NO
	Pretratado	NO	NO	12s+RBV o 24s	NO	NO
Genotipo4	Naive	12s.	12s.	12s	NO	12s.
	Pretratado	12s+RBV o 24s	12s+RBV o 24s	12s+RBV o 24s	NO	12s.
Genotipo 5-6	Naive	12s. (sin RBV)	NO	12s. (sin RBV)	NO	
	Pretratado	12s+RBV o 24s	NO	12s+RBV o 24s	NO	NO

Nota: SOF-LDV: Sofosbuvir-Ledipasvir; SOF-SIM: Sofosbuvir-Simeprevir; SOF-DAC: Sofosbuvir-Daclatasvir; Omb/P/r+D: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir-Dasabuvir, Omb/P/r: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir; SIM-DAC: Simeprevir-Daclatasvir

- Tratamiento recomendado para mono y coinfectado con VIH en pacientes con cirrosis compensada (naives, o pretratados) por la AESL 2016

Cirrosis Compensada	Pauta de tratamiento	SOF-LDV	SOF-SIM	SOF-DAC	Omb/P/r +D	Omb/P/r
Experiencia Genotipo previa a tto.						
1ª	Naive	8-12s.	NO	12s	12s.+RBV	NO
	Pretratado	12s.+RBV o 24s.	NO	12s+RBV o 24s	12s+RBV	NO
1B	Ambos	12s	NO	12s	12s	NO
2	Ambos	NO	NO	12s.	NO	NO
3	Naive	NO	NO	24s.+RBV	NO	NO
	Pretratado	NO	NO	24s.+ RBV	NO	NO
4	Naive	12s.	12s.	12s.	NO	12
	Pretratado	12s+RBV o 24s	12s+RBV o 24s	12s+RBV o 24s	NO	12 s.
5-6	Naive	12s.	NO	12s. (sin RBV)	NO	
	Pretratado	12s+RBV o 24s	NO	12s+RBV o 24s	NO	NO

Nota: SOF-LDV: Sofosbuvir-Ledipasvir; SOF-SIM: Sofosbuvir-Simeprevir; SOF-DAC: Sofosbuvir-Daclatasvir; Omb/P/r+D: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir-Dasabuvir, Omb/P/r: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir; SIM-DAC: Simeprevir-Daclatasvir

- Tratamiento recomendado para mono y coinfectado con VIH en pacientes infección crónica VHC (naives, o pretratados) por la AESL 2017

Genotipo	Cirrosis	SOF-LDV	SOF-SIM	SOF-DAC	Omb/P/r +D	ELB-GRZ	SOF-VLP
1B	No	12s 8s: Naive /<6 mll	12s	12s.	12s. 8s (si F0-2)	12s	12s.
	Sí	12s. + RBV Naive:12s.	12 s + RBV	12s. + RBV	12s. No si descompensación	12s	12s.
1A	No	12s 8s: Naive /<6 mll	12s	12s.	12s. +RBV	12s si <800.000 16s+RBV si >800.000	12s
	Sí	12s+RBV o 24s Naive: 12s.	12s+RBV si Q80Kneg.	12s.+RBV	12s.+RBV o 24s	12s si <800.000 16s+RBV si >800.000	12s
2	Ambos	NO	NO	12s.	NO	NO	12s
3	No	NO	NO	12s.	NO	12s+SOF+RBV	12s.
	Sí	NO	NO	12s.+ RBV o 24s.	NO	12s+SOF+RBV	12s.
4	No	12s.	12s	12s.	12s+RBV	12s si <800.000 16s+RBV si >800.000	12s
	Sí	12s+RBV	12s+RBV	12s +RBV	12s+RBV o 24 s	12s si <800.000 16s+RBV si >800.000	12s.
5-6	Ambos	12s.	NO	12s.	NO	No	12s

Nota: SOF-LDV: Sofosbuvir-Ledipasvir; SOF-SIM: Sofosbuvir-Simeprevir; SOF-DAC: Sofosbuvir-Daclatasvir; Omb/P/r+D: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir-Dasabuvir, Omb/P/r: Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir; SIM-DAC: Simeprevir-Daclatasvir, VLP:Velpatasvir, GRZ: Grazoprevir, ELB: Elbasvir.

Anexo 2:

Pautas de tratamiento en nuestra cohorte.

- Sofosbuvir + PEG-Interferón-Ribavirina
 - Sofosbuvir 1 cp cada 24 horas
 - PEG-Interferón 180 mcg inyección subcutánea semanal
 - Ribavirina ajustada a peso
 - <75Kg 1000mg cada 24 horas repartidos en 2 cp de 200mg en el desayuno y 3 cp de 200mg en la cena.
 - >75 mg 1200mg cada 24 horas repartidos en 3cp de 200mg en el desayuno y 3cp de 200mg en la cena
- Sofosbuvir –Ledipasvir
 - Sofosbuvir 400mg/Ledipasvir 90mg :1 comprimido cada 24 horas
- Sofosbuvir- Daclatasvir
 - Daclatasvir: 60 mg 1comprimido cada 24 horas
 - Sofosbuvir: 400mg 1comprimido cada 24 horas
- Sofosbuvir –Simeprevir.
 - Simeprevir:150mg 1 comprimido cada 24 horas
 - Sofosbuvir: 400mg 1comprimido cada 24 horas
- Ombitasvir-Paritepravir-Ritonavir
 - 2 comprimidos cada 24 horas
- Ombitasvir-Paritepravir-Ritonavir/ Dasabuvir
 - Ombitasvir-Paritepravir-Ritonavir: 2 comprimidos cada 24 horas
 - Dasabuvir: 150mg 1 comprimido cada 12 horas
- Simeprevir-Daclatasvir
 - Simeprevir:150mg 1 comprimido cada 24 horas

- Daclatasvir: 60 mg 1 comprimido cada 24 horas
- Simeprevir + PEG-Interferón-Ribavirina
 - Simeprevir:150mg 1 comprimido cada 24 horas
 - PEG-Interferón 180 mcg inyección subcutánea semanal
 - Ribavirina ajustada a peso
 - <75Kg 1000mg cada 24 horas repartidos en 2 cp de 200mg en el desayuno y 3 cp de 200mg en la cena.
 - >75 mg 1200mg cada 24 horas repartidos en 3cp de 200mg en el desayuno y 3cp de 200mg en la cena



Anexo 3:

Aceptación del proyecto por parte del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 20/12/2016 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Isabel L. Pinazo Martínez, referido al Proyecto de Investigación: "Experiencia en la practica clínica real con nuevos antivirales de acción directa en hepatitis crónica C".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Dra. M ^a Dolores Bautista de Ojeda (UGC Anatomía Patológica) | Dr. Guillermo Ojeda Burgos (UGC M. Interna) |
| Dr. Miguel Angel Berciano Guerrero (UGC Oncología Clínica) | Dr. Antonio Pérez Rielo (UGC UCI) |
| Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica) | |
| Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermera) | |
| Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología) | |
| Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia) | |
| Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición) | |
| Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación) | |
| Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia) | |
| Dra. Paloma Campo Mozo (UGC Alegia) | |
| Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria) | |
| Dra. M ^a Angeles Rosado Souvirón (UGC Farmacia) | |
| Dra. M ^a Mercedes Márquez Castilla (Médico Familia) | |
| D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado) | |
| Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio) | |
| Dra. Leonor Ruiz Sicilia (UGC Salud Mental) | |
| Dr. Benito Soriano Fernández (Médico Familia) | |
| Dr. Víctor Navas López (UGC Pediatría) | |

Lo que firmo en Málaga, a 23 de Enero de 2017

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

