



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Tratamiento de la enfermedad por VHC .Más
allá de la curación virológica**

**HCV disease treatment. Beyond virological
cure**

Autor: Juan Carlos Ruiz Cobo

Director: Javier Crespo García

Codirectora: Susana Llerena Santiago

Santander, Junio 2016

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN Y ESTUDIO DEL ARTE	3
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	6
- ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	6
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMEN

Objetivos. Caracterizar las causas de fracaso virológico en pacientes cuyo régimen terapéutico haya incluido inhibidores de NS5A y en base a los resultados optimizar el tratamiento de la hepatitis C crónica con agentes antivirales directos.

Metodología. Se realiza un estudio retrospectivo incluyendo datos de pacientes de 42 hospitales españoles.

Resultados. 3938 pacientes fueron tratados con un régimen de agentes antivirales directos que incluía inhibidores de NS5A, Los datos fueron analizados en función de diversos factores, siendo el principal el genotipo viral. De forma global la RVS se alcanzó en un 92,1% de los pacientes (2574/2796).

Conclusiones. A pesar del corto tiempo de desarrollo que tienen los agentes antivirales directos y la necesidad de nuevas investigaciones para tratar la hepatitis C de una forma más eficiente, su desarrollo ha supuesto un punto de inflexión en el tratamiento de una enfermedad crónica que a día de hoy es potencialmente curable en la mayoría casos.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C; Inhibidores de NS5A; Genotipo 1; Genotipo 4.

Abreviaturas; Virus de la hepatitis C, VHC; Respuesta virológica sostenida, RVS; Interferón- α pegilado, peg-IFN- α ; Agentes antivirales directos, DAAs; Variantes asociadas a resistencia, RAVs; Efecto adverso severo, EAS; carga viral, CV.

ABSTRACT

Objectives. Characterize the causes of virological failure in patients whose treatment has included NS5A inhibitors and based on the results optimize the chronic hepatitis C treatment with direct antiviral agents.

Methodology. We performed a retrospective study including patient data from 42 Spanish hospitals.

Results. 3938 patients were treated with a regimen of direct antiviral agents including NS5A inhibitors, data were analyzed according to several factors, being viral genotype the main factor. Globally SVR was achieved in 92.1% of patients (2574/2796).

Conclusions. Despite the short development time of direct antiviral agents and the need for further research in hepatitis C treatment to attain a more efficient procedure, their development has been a turning point in the treatment of a chronic disease which is today potentially curable in most cases.

Key words: Hepatitis C virus; NS5A inhibitors; Genotype 1; Genotype 4.

Abbreviation Hepatitis C virus, HCV; Sustained virological response, SVR; pegylated α -interferon, IFN- α -peg; direct antiviral agents, DAAs; Resistance associated variants, RAVs; Severe adverse effect, EAS; Viral load, CV.

INTRODUCCIÓN Y ESTUDIO DEL ARTE

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es actualmente un problema de salud a nivel global, siendo una de las principales causas de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Las estimaciones más recientes calculan que existen más de 185 millones de personas a nivel mundial infectadas por VHC [1].

VHC es un virus pequeño y envuelto, de entre 50 y 80 nanómetros de longitud, que pertenece a la familia *Flaviviridae* [2]. Es un virus RNA de una sola cadena con una longitud aproximada de 9600 nucleótidos [3,5]. Este RNA codifica la poliproteína viral, que posteriormente es procesada, dando lugar a proteínas que podemos dividir en dos grandes grupos, estructurales (core, E1, E2 y p7) y no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) [2,5]. (Figura 1)

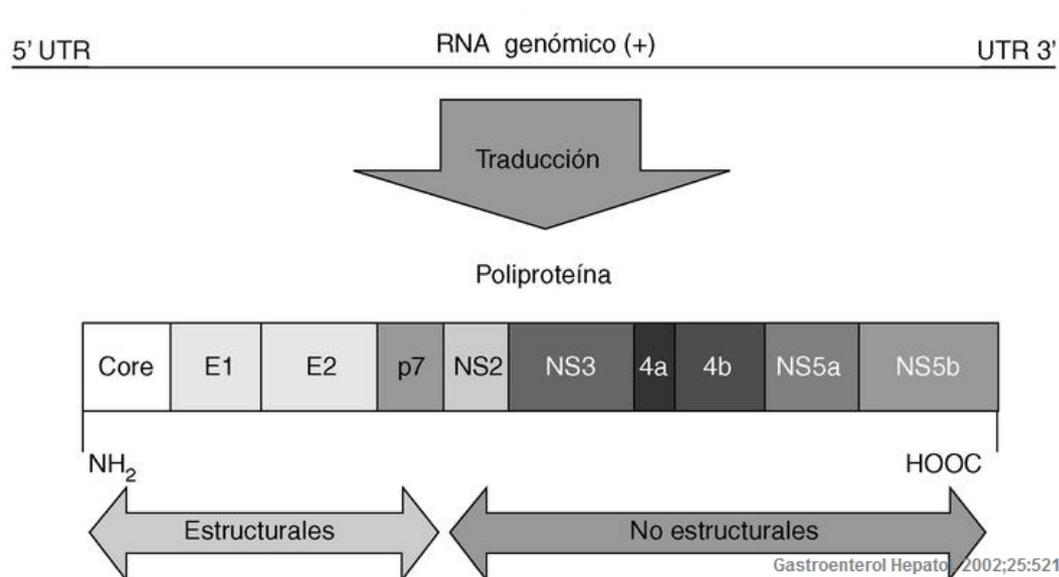


Figura 1; **Representación esquemática del proceso de traducción y la poliproteína viral en el VHC.** Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-interaccion-del-virus-hepatitis-c-13037624>

El tratamiento clásico, basado en una combinación de interferón- α pegilado y ribavirina durante 48 semanas conseguía una tasa de curación virológica de alrededor del 50% en aquellos pacientes que lo completaban [2]. Sin embargo, esto varía drásticamente entre genotipos, llegando a casi el 80% en pacientes infectados con los genotipos 2 y 3 [2]. Durante los últimos años, el tratamiento de VHC ha sufrido cambios drásticos, que se deben fundamentalmente al desarrollo de los agentes antivirales directos (DAAs). Este grupo de fármacos abarca diferentes moléculas que inhiben de forma específica proteínas no estructurales

del virus. Los DAAs más relevantes en estos momentos se pueden dividir en 3 grandes grupos; los inhibidores de NS3 o inhibidores de la proteasa, los inhibidores de NS5A y los inhibidores de NS5B o inhibidores de la polimerasa ^[4]. El uso de estos nuevos fármacos ha mejorado las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) en gran medida, especialmente en las infecciones por VHC del genotipo 1, las más prevalentes en España (más del 90%) ^[3,6] y que responden de forma limitada al tratamiento clásico de peg-IFN- α y ribavirina. Además, los nuevos regímenes de tratamiento utilizando DAAs permiten realizar tratamientos más cortos y con menos efectos adversos ^[4], lo que supone una mejora importante en la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, todavía existen muchos interrogantes con respecto al uso clínico de DAAs y que incluyen: la elección entre distintas combinaciones posibles, su eficacia en pacientes con características especiales (VIH, VHB, cirróticos) y el papel que juegan las resistencias virales a DAAs, tanto las que encontramos en pacientes que nunca han sido tratados como aquellas que surgen en el transcurso del tratamiento.

Nuestro estudio va a centrarse fundamentalmente en pacientes que están siendo tratados con regímenes que incluyen algún inhibidor de NS5A (daclatasvir, ledipasvir y ombitasvir). NS5A es una fosfoproteína de 447 aminoácidos con 3 dominios. A pesar de que no tiene función enzimática conocida, juega un papel vital en la replicación del virus. Además, interfiere vías de señalización que favorecen la evasión inmune y la resistencia a interferón. Actualmente las terapias basadas en DAAs que incluyen inhibidores de NS5A son: sofosbuvir con un inhibidor de NS5A (daclatasvir o ledipasvir), un inhibidor de la proteasa con daclatasvir y, por último, 3D Abbvie, que consiste en la administración conjunta de paritaprevir (ABT-450), ombitasvir y dasabuvir.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que el porcentaje de variantes asociadas a resistencia (RAVs) pretratamiento podría ser mucho mayor de lo estimado. Esto se debe en gran medida a que habitualmente utilizamos métodos de detección que carecen de la sensibilidad para detectar mutaciones presentes en una pequeña parte de la población viral ^[4]. Sin embargo, podemos solventar este inconveniente mediante técnicas de secuenciación de nueva generación que realizan una secuenciación ultraprofunda, capaz de discernir mutaciones presentes en menos del 1% de la población viral ^[5,8]. Lo cierto es que en la mayoría de los pacientes ya existen RAVs antes de comenzar el tratamiento aunque no las detectemos, y aunque inicialmente representen una pequeña porción de la carga viral, durante el tratamiento con DAAs se ejerce una presión selectiva de tal forma que las RAVs pasan a hacerse con la dominancia del espectro viral tras el tratamiento ^[7]. Esto es de suma importancia en el tratamiento con inhibidores de NS5A, pues una vez que aparecen resistencias en el individuo, no desaparecen tras un periodo de lavado como ocurre con otros DAAs.

En cuanto a la frecuencia estimada de RAVs para NS5A antes del tratamiento, varían entre poblaciones y estudios. Podemos encontrarnos que hasta en un 4% de los pacientes que no han recibido tratamiento previo con inhibidores de NS5A presentan RAVs contra estos fármacos a nivel mundial, aunque es muy variable entre poblaciones ^[4]. Las mutaciones más frecuentes e importantes afectan

fundamentalmente a 4 aminoácidos de NS5A: M28 (M28T) y Q30 (Q30R) en VHC 1a y L31 (L31V/M/I/F) e Y93 (Y93H/C/N) en VHC 1a y 1b [1,3,4,7,9]. De todas ellas las que más se han relacionado con dificultad para la SVR y por tanto fracaso del tratamiento son L31V/M e Y93H/C [1]. Sin embargo, la presencia de estas RAVs de base no implica necesariamente una menor respuesta al tratamiento. Esto queda demostrado en estudios sobre la eficacia de la triple terapia 3D Abbvie cuya efectividad no se ve mermada por la presencia de estas RAVs [9]. Teniendo esto en cuenta, la EASL y AASLD no recomiendan la detección de RAVs antes de iniciar un tratamiento con inhibidores de NS5A en un paciente que no ha tenido tratamiento previo con estos fármacos. A este respecto hay que destacar que las guías japonesas más recientes sí que recomiendan el análisis de L31 e Y93 previo al tratamiento con inhibidores de NS5A. Sin embargo la AASLD solo recomienda el análisis de resistencias a inhibidores de NS5A al comenzar el tratamiento con daclatasvir y asunaprevir en un paciente en el que una terapia con inhibidores de NS5A ha fracasado previamente [4].

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron seleccionados pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infección crónica por VHC (n=4108), con independencia del genotipo viral, para realizar un estudio retrospectivo y multicéntrico de ámbito nacional repartidos en 42 hospitales. De los 4108 pacientes que fueron seguidos, excluimos 172 por falta de datos fundamentales para el estudio (*Figura 2*).

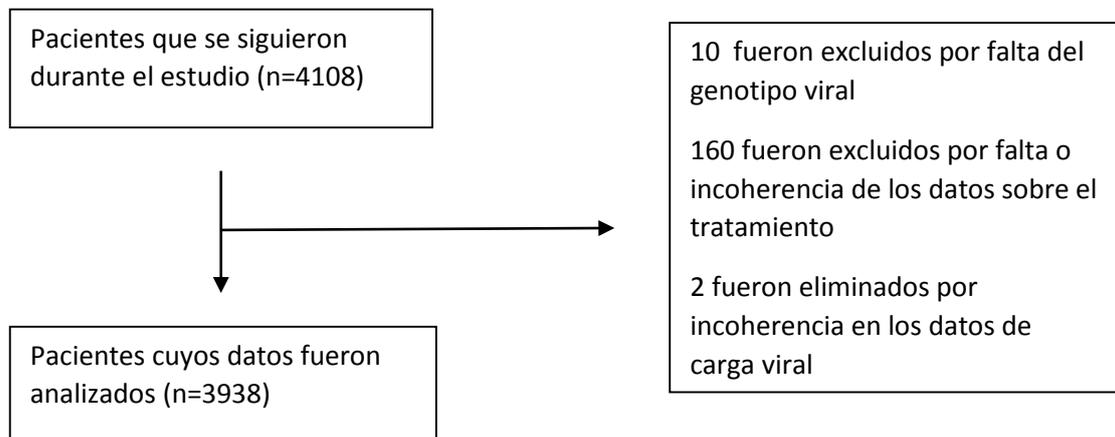


Figura 2; Diagrama de flujo de nuestro estudio

Los datos basales que recogidos incluyen: género, edad, grado de fibrosis hepática determinada mediante Fibroscan, genotipo viral determinado por técnicas moleculares, manifestaciones de hepatopatía (ascitis, varices esofágicas, hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, encefalopatía hepática, hepatoma) y otras comorbilidades, antecedentes de tratamiento para VHC y tipo de respuesta al mismo y una analítica sanguínea previa al inicio del

tratamiento con determinación de: carga viral (UI/ml), hemoglobina (g/dL), ALT y AST (UI/L), bilirrubina total (g/dL), creatinina (mg/dL), albúmina (g/dL) e INR.

Se llevaron a cabo nuevas analíticas sanguíneas en las semanas 12 y 24 de tratamiento, y en la semana 12 postratamiento, determinándose nuevamente los siguientes parámetros: carga viral (UI/ml), hemoglobina (g/dL), ALT y AST (UI/L), bilirrubina total (g/dL), creatinina (mg/dL), albúmina (g/dL) e INR.

Además, se realizó un seguimiento de los pacientes en las semanas 4, 12 y 24 de tratamiento, así como en la semana 4 y 12 después de finalizarlo, valorando la aparición de EAS. Entendemos con severo aquel efecto adverso que motiva el ingreso o pone en peligro la vida del paciente.

En cuanto a la respuesta final al tratamiento, se valoró en función de la RVS, entendiendo la misma como una CV indetectable tras un periodo de 4 y/o 12 semanas, hablaremos entonces de RVS en la semana 4 y/o 12 respectivamente.

RESULTADOS

Para el análisis estadístico utilizamos el software Microsoft Excel para Windows versión: 15.0.4823.1004 e IBM SPSS Statistics para Windows versión 22.0.0.0.

La comparación entre medias independientes se ha realizado a través del estadístico “t de Student” y la comparación de proporciones utilizando “chi-cuadrado” (χ^2) y el test exacto de Fisher.

- ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las características de base de los pacientes se muestran en la *tabla 1*. Todos los IC fueron calculados asumiendo un error α del 5%. La edad media fue de 59,06 años (IC al 95%: 58,72 – 59,41). En cuanto al género hubo un predominio de varones con 58,1% (n= 2288) frente a un 41,9% de mujeres (n=1647). En lo que respecta al grado de fibrosis hepática, la media es de 16,58 KPascales (IC al 95%: 16,14 – 17,01). También valoramos el grado de fibrosis hepática mediante la escala METAVIR; en 351 no disponemos de datos (8,9%), los válidos se distribuyen de la siguiente forma; F0 en 27 (0,8%), F1 en 312 (8,7%), F2 en 694 (19,4%), F3 en 766 (21,4%) y grado F4 de fibrosis hepática en 1786 (49,8%) (*Figura 3*).

Se recogió también datos sobre manifestaciones de hepatopatía en los pacientes, que permitiese valorar el grado de afectación hepática. Concretamente, se estudió la presencia de cirrosis 423/763 (55,4%), ascitis 31/330 (9,4%), EH 16/329 (4,9%), varices esofágicas 636/2887 (22%), HDA por varices esofágicas 5/329 (1,5%) y la presencia de hepatoma antes de comenzar el tratamiento 14/332 (4,2%). Aunque el desarrollo de hepatoma durante el tratamiento no es una característica basal, podemos incluirlo como un marcador de afectación hepática grave, apareciendo 11 casos en los 3936 pacientes (0,3%).

Para terminar de describir la población de base, los datos de la analítica previa al tratamiento son; carga viral media de 3072736,02 UI/mL con (n = 3916), hemoglobina media de 14,5 g/dl (n = 3173), ALT media de 80,86 UI/L (n = 3204), AST media de 73,35 UI/L (n = 3001), bilirrubina total media de 0,95 mg/dl (n = 3772), creatinina media de 0,89 mg/dl (n = 3015), albúmina media de 4,09 g/L (n = 3718) e INR de 1,1 (n = 2904).

Tabla 1; **Características basales de los pacientes**

VARIABLE	RESULTADO
EDAD (años)	59,07 (IC al 95%: 58,72 – 59,41)
SEXO (Varón)	2290 (58,2%)
GENOTIPO 1	3554 (90,2%)
GENOTIPO 4	298 (7,6%)
FIBROSIS HEPÁTICA	- Ausencia de datos; 351 - F0; 27 (0,8%) - F1; 312 (8,7%) - F2; 694 (19,3%) - F3; 766 (21,4%) - F4 1788 (49,8%)
ELASTOGRAFÍA	16,58 (IC al 95%: 16,14 – 17, 01)
CARGA VIRAL (UI/mL)	3072736,02 (IC al 95%: 2900013,2 – 3245458,85)
HEMOGLOBINA (g/dL)	14,5 (IC al 95%: 14,44 – 14,56)
ALT (UI/L)	80,86 (IC al 95%: 78,56 – 83,15)
AST (UI/L)	73,35 (IC al 95%: 71,46 – 75,24)
BILIRRUBINA (mg/dL)	0,95 (IC al 95%: 0,93 – 0,97)
CREATININA (mg/dL)	0,89 (IC al 95%: 0,87 – 0,91)
ALBÚMINA (g/L)	4,09 (IC al 95%: 4,08 – 4, 11)
INR	1,1 (IC al 95%: 1,09 – 1,11)

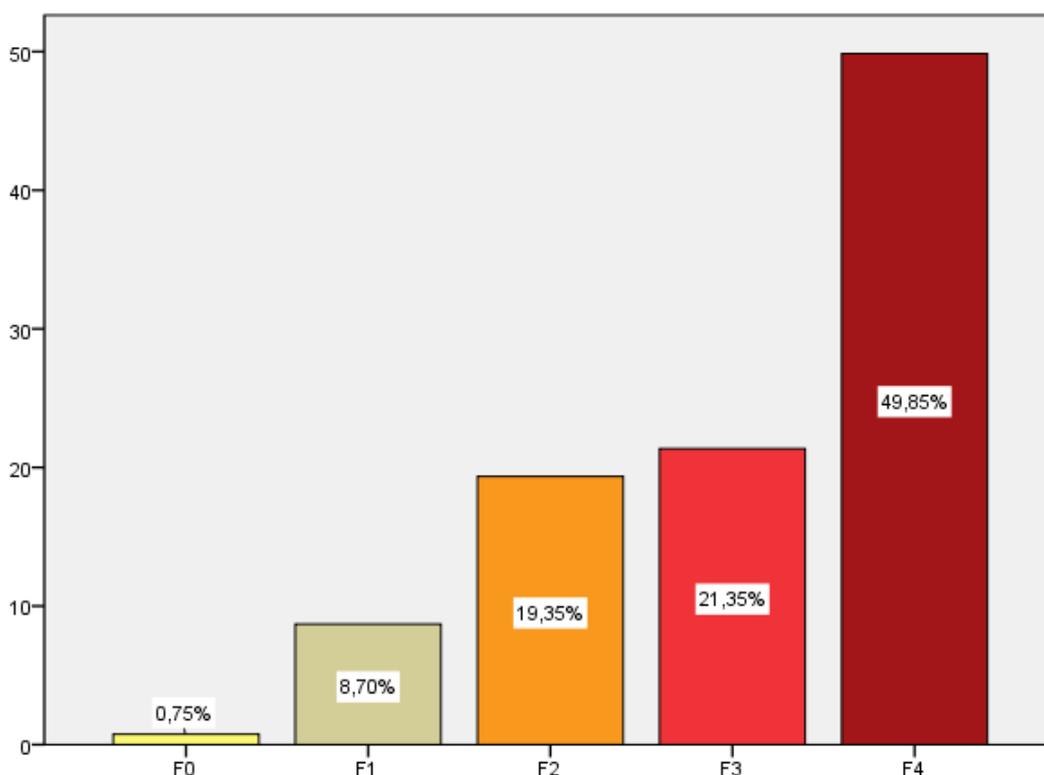


Figura 3; **Grado de fibrosis hepática previo al tratamiento**

En cuanto al genotipo del VHC; el 90,2% de los pacientes presentó infección por VHC del genotipo 1 (n=3554); de los cuales 11 pacientes presentaron coinfección 1a y 1b (0,3% del total de pacientes), 101 pacientes tenían genotipo 1 sin identificar (2,6%), 845 pacientes con genotipo 1a (21,5%), 1 paciente coinfección por genotipo 1a y 2 (0,03%), 3 pacientes coinfección genotipo 1a y 4 (0,1%), 2591 pacientes con genotipo 1b (65,8%), y 2 pacientes con coinfección por genotipo 1b y 4 (0,1%). El 9,8% de pacientes restante se divide de la siguiente forma; 87 pacientes con genotipo 3 (2,2%), 1 paciente con genotipo 3 y 4 (0,03%), 292 pacientes con genotipo 4 (7,4%), 1 paciente con genotipo 5 (0,03%) y 3 pacientes con el genotipo 6 (0,1%). De forma general un 7,6% de los pacientes presentó infección por VHC del genotipo 4, de forma aislada o asociada a VHC de otro genotipo. Estos datos están representados en la *figura 4*.

Además, durante el tratamiento se registraron datos sobre el consumo de inhibidores de la bomba de protones, concretamente de omeprazol, en 454 pacientes, siendo 59 pacientes (13%) consumidores.

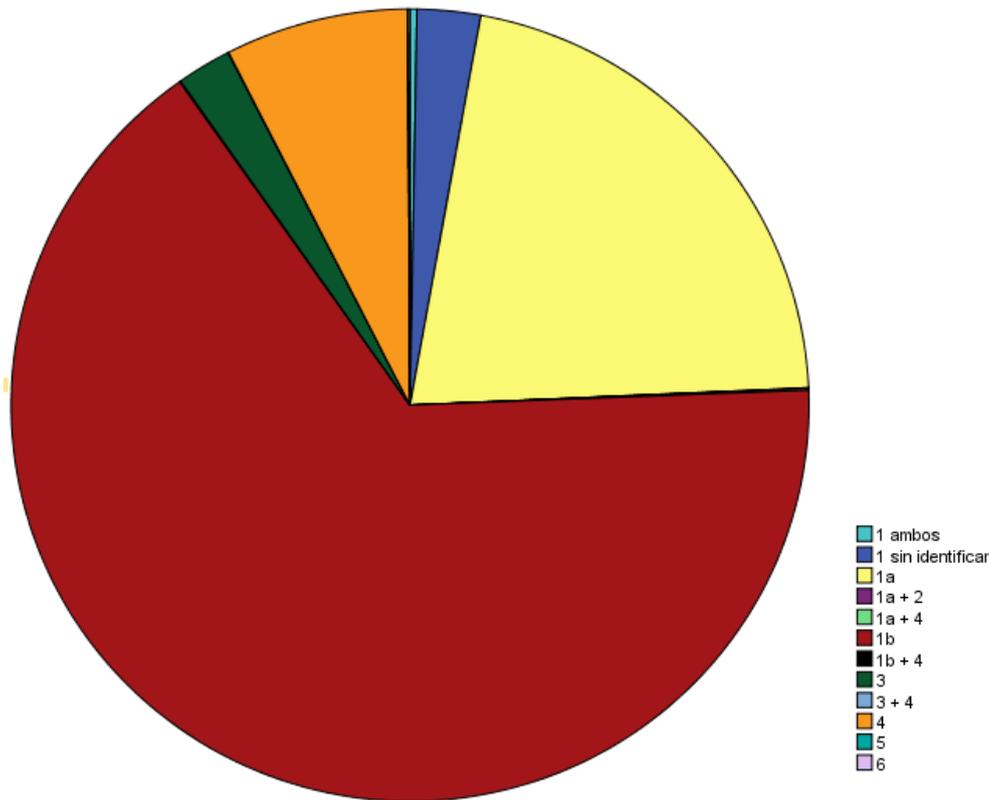


Figura 4; **Diagrama de sectores representando el porcentaje de sujetos con infección por los diferentes genotipos de VHC en nuestra población**

De los 3938 pacientes, en 58 no podemos saber si habían sido tratados previamente, de los restantes, 1932 (49,8%) habían recibido un tratamiento previo para la infección por VHC y 1948 (50,2%) son naïve. En cuanto a la respuesta al tratamiento previo carecemos del tipo de respuesta en los 58 pacientes cuyo estado de tratamiento previo desconocemos y en 158 que sí habían sido tratados previamente, quedando un grupo de 3722 pacientes que incluye pacientes naïve 1948 (52,3%) y con tratamiento previo, cuya respuesta podemos clasificar a su vez en los siguientes grupos: breakthrough 18 (0,5%), discontinuación del tratamiento 2 (0,1%), mala tolerancia 31 (0,8%), no respondedor 1158 (29,4%), “relapser” o recidivador 523 pacientes (13,3%) y 42 pacientes con respuesta parcial (1,1%). Estos datos vienen representados en la *figura 5*

Si hablamos del tratamiento que recibieron los pacientes, evaluamos 3 tipos de combinación de DAAs: 113 pacientes (2,9%) fueron tratados con paritaprevir y ombitasvir (régimen 2D de Abbvie), 1456 (37%) con paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir (régimen 3D de Abbvie) y 2367 pacientes (60,2%) con una combinación de sofosbuvir y ledipasvir. En cuanto al uso de ribavirina, se administró en 2151 pacientes (54,6%), mientras que 1781 (45,4%) no la recibieron (*Figura 6*).

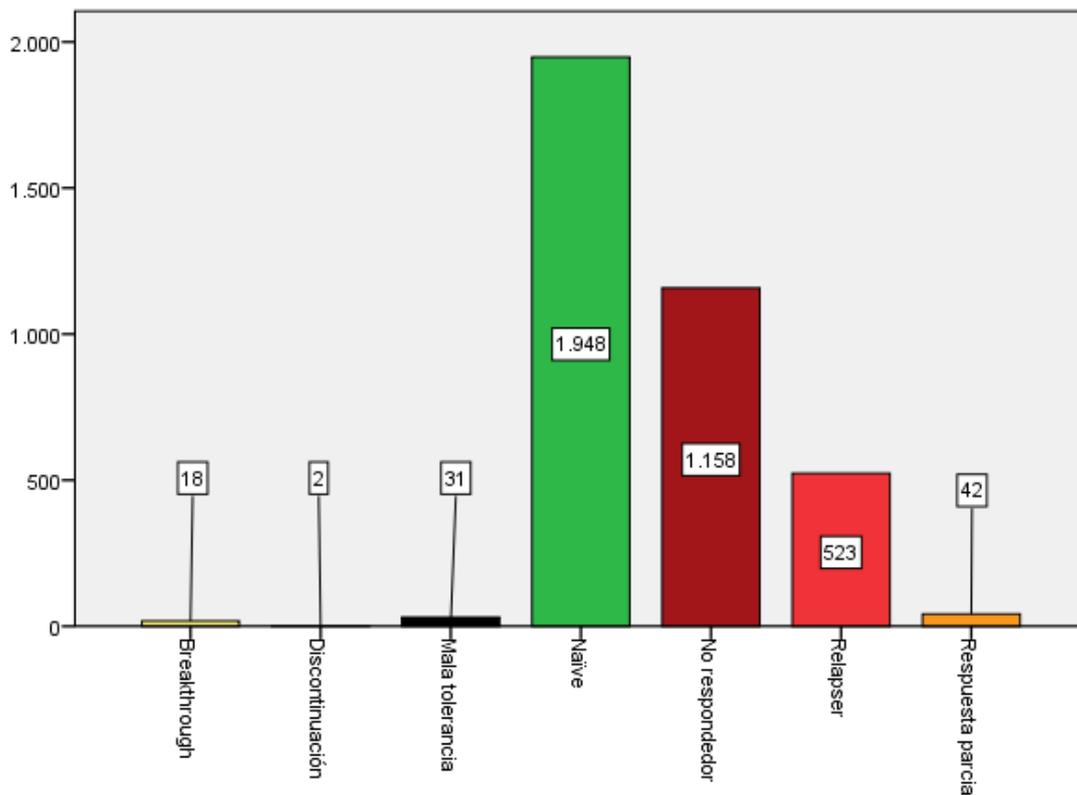


Figura 5; Diagrama de barras que representa la respuesta al tratamiento previo

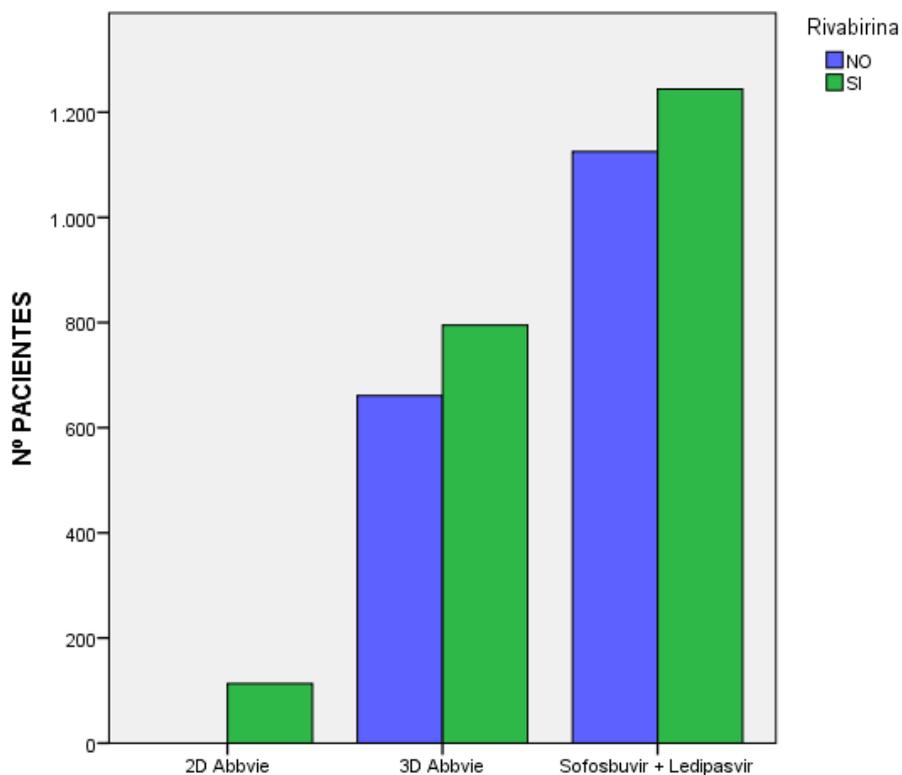


Figura 6; Régimen de tratamiento aplicado a los pacientes

Al valorar la duración que se prefirió para el tratamiento, carecemos de datos en 12 de los 3938 pacientes, de los casos restantes, el 99,5% se divide en 3 grupos: tratamiento previsto de 8 semanas en 93 pacientes (2,4%), 12 semanas en 3178 pacientes (80,9%) y 24 semanas en 644 (16,4%). En el 0,5% de pacientes restantes se planificaron tratamientos individualizados de 3 (1 paciente), 4 (2 pacientes), 7 (2 pacientes), 9 (3 pacientes), 10 (1 paciente), 16 (1 paciente) y 22 semanas (1 paciente). En cuanto a la finalización del tratamiento tenemos acceso a datos de 3437 pacientes, completándose el tratamiento como estaba previsto en 3367 (98%) y suspendiéndose previa a la fecha propuesta inicialmente en 70 (2%) pacientes ya fuese por EAS, incluyendo la muerte del paciente, o por causa ajena al tratamiento o la enfermedad.

En cuanto a las complicaciones derivadas de la terapia antiviral, se recogieron datos sobre la aparición de EAS. No disponemos de datos a este respecto del 25,6% de los pacientes (n = 1010). Un 7% de los pacientes (n = 207) desarrollaron alguna complicación grave, mientras que el 93% restante no (n = 2721). En cuanto a los efectos adversos mencionados, tomamos como límite aquellos que están presentes en al menos 4 pacientes y que por orden de frecuencia fueron; anemia en 62 pacientes (1,6%), proceso infeccioso de algún tipo en 23 pacientes (0,6%), dentro de este grupo 7 desarrollaron infección respiratoria (0,2%) y 5 infección de tracto urinario (0,1%), 16 pacientes desarrollaron astenia (0,3%), 9 pacientes molestias gastrointestinales (0,2%), 8 pacientes cefalea (0,2%), 8 pacientes descompensación (0,2%), 7 pacientes empeoramiento de la función renal (0,2%), 6 pacientes exantema (0,2%), 6 pacientes hipertransaminasemia (0,2%) y 4 pacientes hiponatremia (0,1%). Durante el estudio se produjo el exitus de 12 pacientes, lo que supone un 0,3% del total. (Tabla 2)

Tabla 2; **EAS más frecuentes registrados a lo largo del estudio**

ANEMIA	62 PACIENTES	CEFALEA	8 PACIENTES
INFECCIÓN	23 PACIENTES	DESCOMPENSACIÓN	8 PACIENTES
• INFECCIÓN RESPIRATORIA; 8 PACIENTES		EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	7 PACIENTES
• ITU; 7 PACIENTES		EXANTEMA	6 PACIENTES
ASTENIA	16 PACIENTES	ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS	6 PACIENTES
MOLESTIAS GASTROINTESTINALES	9 PACIENTES	HIPONATREMIA	4 PACIENTES

Para terminar con el análisis descriptivo tenemos los datos de respuesta al tratamiento, carecemos de datos en 1142 de los 3938 pacientes, de los 2796 restantes, encontramos RVS en 2574 (92,1%).

- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Procedemos a analizar como los diferentes factores influyen en la tasa de RVS, este análisis es realizado en función del genotipo viral, distinguiéndose 2 grupos, aquellos infectados por VHC del genotipo 1, independientemente del subtipo, y los infectados por VHC del genotipo 4. Para poder interpretar los datos de forma adecuado posteriormente es conveniente saber que la RVS se alcanza en el 91,8% de los pacientes infectados por VHC de genotipo 1 y del 94,2% en el genotipo 4 ($p = 0,246$)

En cuanto a las características basales de los pacientes, analizamos la tasa de RVS en función del sexo, la edad y el grado de fibrosis hepática. El 91,8% de los varones y el 91,9% de las mujeres infectados por VHC del genotipo 1 alcanzan la RVS ($p = 0,883$), mientras que en los pacientes infectados por VHC del genotipo 4, la tasa RVS es del 93,2% y 100% en hombres y mujeres respectivamente ($p = 0,153$). Por otro lado, la edad media de los pacientes que alcanzó la RVS fue de 59,68 y 53,54 años para los genotipos 1 y 4 respectivamente. Los pacientes que no alcanzaron la RVS tenían una edad media de 60,31 y 51,73 para dichos genotipos. Además observamos que la edad media en pacientes infectados por el genotipo 1 es de 59,69 años frente a los 53,31 años de media en pacientes infectados por el genotipo 4 ($p = 1,0049^{-35}$).

Para los pacientes infectados por VHC del genotipo 1, la fibrosis media fue de 16,33 Kpa en aquellos con RVS y 14,98 Kpa en los que el tratamiento no fue eficaz. En pacientes infectados por VHC del genotipo 4 las medias de fibrosis fueron 16,89 y 13,54 Kpa respectivamente. También valoramos el si el grado de fibrosis hepática medido con la escala METAVIR pudiera relacionarse de alguna manera con la tasa de RVS ($p = 0,6$).

Al comparar la tasa de RVS en pacientes naïve y aquellos previamente tratados con otro régimen antiviral, observamos que es mayor en pretratados (92,9%) que en pacientes naïve (90,9%) ($p = 0,06$). Si separamos estos pacientes en función del genotipo viral, los resultados son los siguientes, en pacientes con infección por VHC del genotipo 1 la RVS se alcanza en el 92,9% de los previamente tratados y tan solo en el 90,6% de los pacientes naïve ($p = 0,04$). Por otro lado, en los pacientes con infección por VHC del genotipo 4 el 93,2% de los pacientes pretratados y en el 95,3% de los pacientes naïve ($p = 0,76$). Los datos de RVS en función del tipo de respuesta al tratamiento previo están reflejados en la *tabla 3* y representados en las *figura 7* y *8*. En lo que respecta al análisis de los datos utilizando el test de Chi-Cuadrado, no encontramos una asociación estadísticamente significativa, con $p = 0,19$ para el genotipo 1, $p = 0,87$ para el genotipo 4 y $p = 0,18$ en el total.

Tabla 3; Relación entre la respuesta al tratamiento previo y la RVS

			Breakthrough	Mala tolerancia	Naïve	No respondedor	Relapser	Respuesta parcial	TOTAL
G1	RVS	NO	0 0,0%	0 0,0%	114 9,4%	65 8,5%	24 6,7%	0 0,0%	203 8,5%
		SI	4 100,0%	13 100,0%	1099 90,6%	704 91,5%	334 93,3%	34 100,0%	2188 91,5%
	Total	4	13	1213	769	358	34	2391	
G4	RVS	NO	0	0 0,0%	4 4,7%	5 8,1%	1 3,3%	0 0,0%	10 5,6%
		SI	0	1 100,0%	81 95,3%	57 91,9%	29 96,7%	1 100,0%	169 94,4%
	Total	0	1	85	62	30	1	179	
G1 + G4	RVS	NO	0 0,0%	0 0,0%	118 9,1%	70 8,4%	25 6,4%	0 0,0%	213 8,3%
		SI	4 100,0%	14 100,0%	1180 90,9%	761 91,6%	363 93,6%	35 100,0%	2357 91,7%
	Total	4	14	1298	831	388	35	2570	

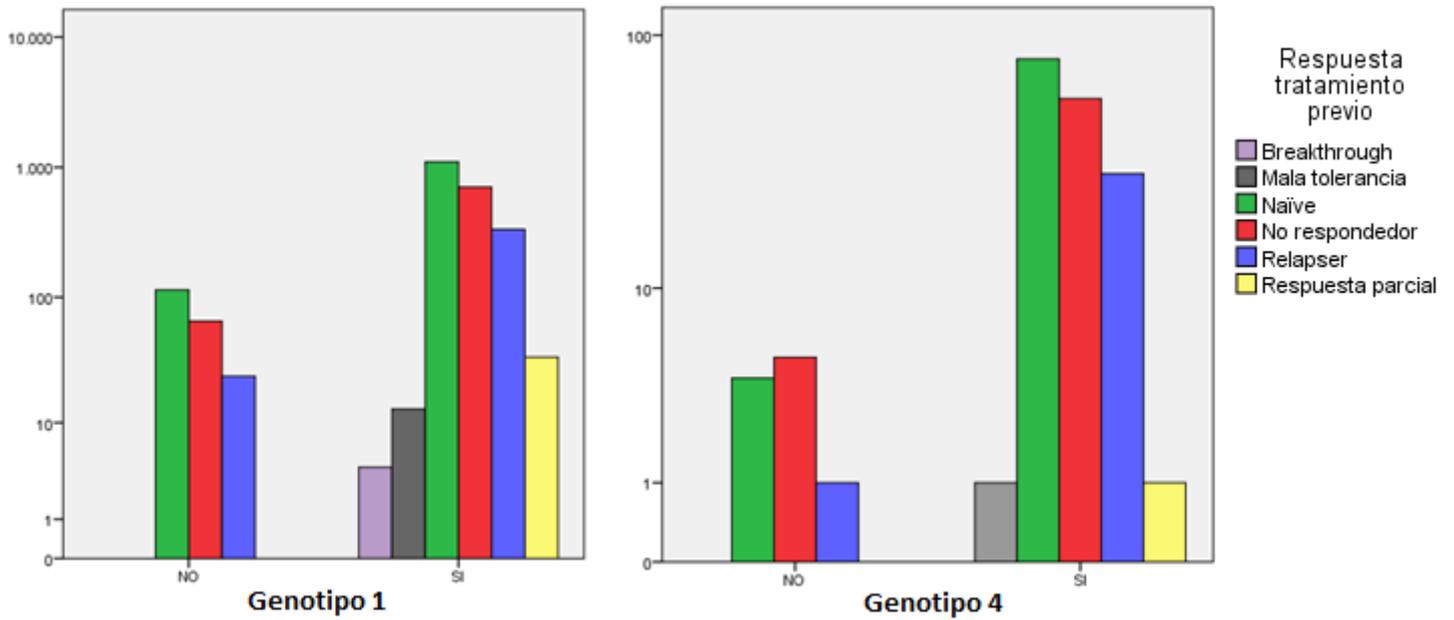


Figura 7; Distribución del número total de pacientes en función del genotipo viral, la RVS y tipo de respuesta al tratamiento previo

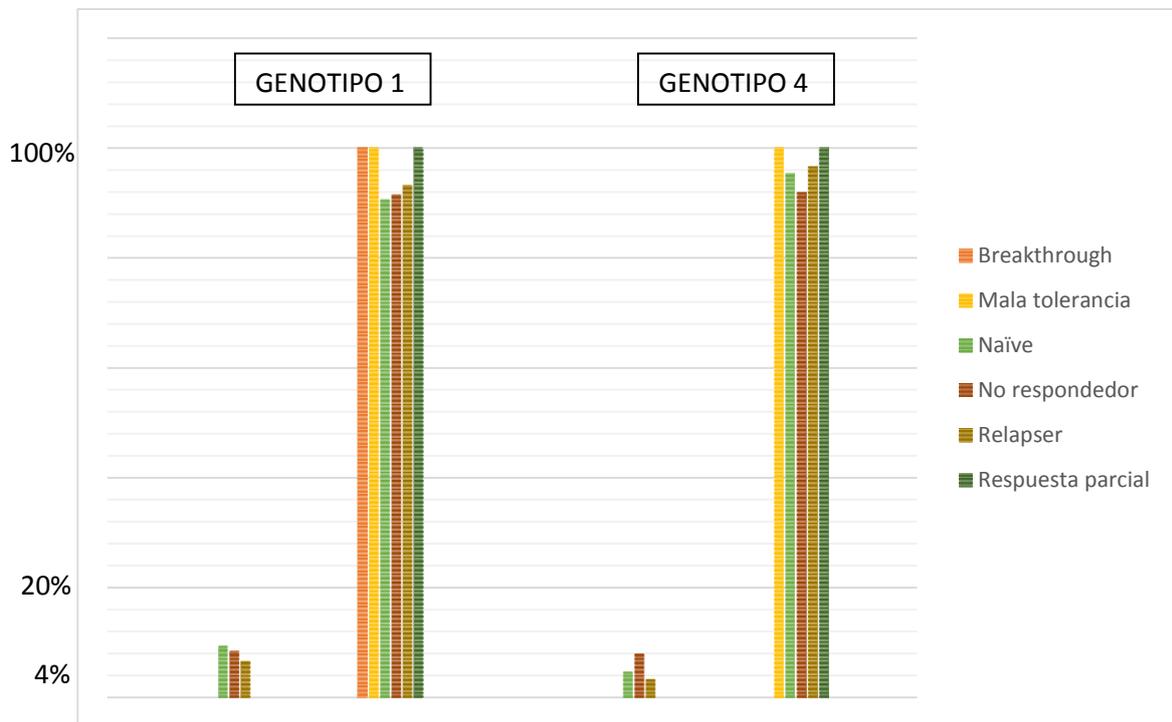


Figura 8; Porcentaje de pacientes que alcanzan la RVS en función de la respuesta al tratamiento antiviral previo

Si evaluamos la tasa de RVS en función del tratamiento que recibieron los pacientes, hay varios elementos que debemos analizar. En primer lugar el régimen de tratamiento que se utilizó. Para el genotipo 1 la tasa de RVS fue del 100% con 2D Abbvie (n = 5), 92,1% con 3D Abbvie (n = 1141) y 91,6% con la combinación de sofosbuvir y ledipasvir (n = 1404) (p = 0,716), mientras que para el genotipo 4 las tasas de RVS fueron 98,6% (n = 71), 88,2% (n = 17) y 92,2% (n = 102) respectivamente (p = 0,111). En segundo lugar valoramos si la asociación o no de ribavirina al tratamiento con AAD modifica la tasa de RVS, de forma general la Ribavirina aumenta la tasa de RVS de un 90,8% en aquellos pacientes a los que no se les administra hasta un 92,8% en regímenes que la incluyen (p = 0,057). Cuando determinamos esta misma asociación en función del genotipo los resultados son; RVS en VHC del genotipo 1 es del 92,8% en aquellos tratados con ribavirina y del 90,5% en los que siguieron un régimen libre de ella (p = 0,037). En cuanto a los pacientes con infección por VHC del genotipo 4, la tasa de RVS fue del 93% en aquellos tratados con ribavirina y del 97,9% en los que no (p = 0,3). Estos resultados se muestran en la *tabla 4*

Tabla 4; Proporción de pacientes que alcanzan la respuesta viral sostenida en función del genotipo viral y el régimen terapéutico

RIBAVIRINA	GENOTIPO VIRAL	RVS	Tratamiento actual			Total
			2D Abbvie	3D Abbvie	Sofosbuvir + Ledipasvir	
NO	G1	NO		8,9%	9,9%	9,5%
		SI		91,1%	90,1%	90,5%
	G4	NO			2,3%	2,1%
		SI		100,0%	97,7%	97,9%
SI	G1	NO		7,1%	7,3%	7,2%
		SI	100,0%	92,9%	92,7%	92,8%
	G4	NO	1,4%	15,4%	11,9%	7,0%
		SI	98,6%	84,6%	88,1%	93,0%

También determinamos la tasa de RVS en función del grado de comorbilidad hepática. Sin embargo, la escasa cantidad de pacientes de los que disponemos en cada grupo, sobretodo en el grupo de los pacientes infectados por VHC del genotipo 4, supone una gran limitación para los resultados. Debido a ello los únicos relevantes son los referentes a la presencia de inicio y el desarrollo durante el tratamiento de un hepatoma. La tasa de RVS es del 66,6% en aquellos

pacientes infectados por VHC del genotipo 1 que tenían hepatoma de inicio y del 98,7% en aquellos que no lo tenían ($p = 0,007$). Por otro lado, la tasa de RVS también es menor en pacientes que no desarrollaron hepatoma (92,1%) que en aquellos que fueron diagnosticados de hepatoma durante el tratamiento o el seguimiento posterior (72,7%) ($p = 0,05$); en los pacientes infectados por el genotipo 1 la RVS ocurrió en el 75% de los que desarrollaron hepatoma y del 91,9% en los que no lo desarrollaron ($p = 0,13$) y en los pacientes con infección por VHC del genotipo 4 la tasa de RVS fue del 66,7% en pacientes que desarrollaron un hepatoma durante el tratamiento y del 94,7% en aquellos que no lo desarrollaron ($p = 0,17$).

Finalmente, evaluamos la relación entre la tasa de RVS y la función hepática y renal mediante los valores de bilirrubina, creatinina y albúmina en las muestras de sangre recogidas de los pacientes previamente, inmediatamente después y 12 semanas después del tratamiento. Estos datos aparecen reflejados en la *Tabla 5*;

- **ANALITICA PREVIA AL TRATAMIENTO**; la bilirrubina media, medida en mg/dL en pacientes infectados por VHC del genotipo 1 fue de 0,94 en pacientes con RVS y 1 en aquellos que no lo lograron, en los infectados por el genotipo 4 fue de 0,81 y 1,07 respectivamente. En cuanto a los niveles de creatinina, medida también en mg/dL, en pacientes infectados por VHC de genotipo 1 fue de 0,88 en aquellos que alcanzaron la RVS y 0,96 en los que no. En aquellos con infección por VHC del genotipo 4 la creatinina fue de 0,86 en RVS y 0,83 en los que no. Finalmente, los niveles de albúmina, medidos en g/dL, fueron 4,14 y 4,04 en respondedores y no respondedores infectados por VHC del genotipo 1 y 4,20 y 4,03 en genotipo 4 respectivamente.

- **ANALÍTICA POSTRATAMIENTO INMEDIATO**; describimos los datos de manera similar a la analítica pretratamiento, en este grupo cabe destacar la falta de los niveles de albúmina y creatinina, que no fue analizada en la gran mayoría de los pacientes. En cuanto a la bilirrubina, los niveles en pacientes infectados por VHC de genotipo 1 son 0,96 en pacientes con RVS y 1,07 en aquellos en los que el tratamiento no fue eficaz. En pacientes infectados por VHC del genotipo 4 la bilirrubina media fue 0,83 en los que lograron una RVS y 1,26 en los que no.

- **ANALÍTICA 12 SEMANAS POSTRATAMIENTO**; Los niveles de bilirrubina fueron 0,79 y 0,87 en pacientes infectados por VHC del genotipo 1 con y sin RVS y 0,76 y 1,15 en pacientes infectados por VHC del genotipo 4 respectivamente. La creatinina en los pacientes, con y sin RVS, con infección por VHC fue de 0,9 y 0,91 y de 0,86 y 0,8 en infección por genotipo 4. Para terminar, los niveles de albúmina en pacientes con infección por VHC del genotipo 1 fueron 4,32 en los que lograron una RVS y 4,26 en aquellos que no, y 4,30 y 4,22 en pacientes afectados por hepatitis C crónica con y sin RVS.

Tabla 5; Seguimiento analítico de los pacientes durante el estudio

			PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO INMEDIATO	12 SEMANAS POSTRATAMIENTO
BILIRRUBINA	G1	RVS	0,94	0,96	0,79
		SIN RVS	1	1,07	0,87
	G4	RVS	0,81	0,83	0,76
		SIN RVS	1,07	1,26	1,15
CREATININA	G1	RVS	0,88		0,9
		SIN RVS	0,96		0,9
	G4	RVS	0,86		0,86
		SIN RVS	0,83		0,8
ALBÚMINA	G1	RVS	4,14		4,32
		SIN RVS	4,04		4,26
	G4	RVS	4,2		4,3
		SIN RVS	4,03		4,22

Finalmente, comparamos si la edad de los pacientes influye en la aparición de EAS, independientemente de que se trate de un EAS frecuente o no. La edad media en pacientes que tuvieron alguno de los mencionados efectos adversos fue 62,69 años y en los que no lo tuvieron 58,74 años ($p = 0,000001$)

DISCUSIÓN

Lo primero que hay que tener en cuenta es la diferencia que encontramos en la RVS entre pacientes con infección por VHC del genotipo 1 y 4, que a pesar de no ser estadísticamente significativas ($p = 0,246$) apuntan hacia un mejor pronóstico de la infección por VHC del genotipo 4, con una respuesta mayor que el genotipo 1 a terapias que incluyen inhibidores de NS5A y posiblemente el resto de DAAs.

Los datos que arroja el análisis sugieren que no existe relación entre la tasa de RVS y el sexo en el genotipo 1, dado que con la amplitud de la muestra ($n = 2550$) nos devuelve un valor de $p = 0,883$. Además, aún en el caso de que verdaderamente existiesen diferencias parecen poco significativas desde el punto de vista clínico (0,1% de diferencia en favor del sexo femenino). En cambio en la infección por genotipo 4, existe una diferencia mayor, con una tasa de RVS del 100% en mujeres y tan solo del 93,2%. Sin embargo, y probablemente por el menor número de pacientes infectados con VHC del genotipo 4 del que

disponemos no encontramos un resultado estadísticamente significativo ($p = 0,153$).

La edad tampoco parece ser un factor determinante en el alcance de la RVS, si bien es cierto que observamos que los pacientes que no lo consiguen son ligeramente mayores, 0,63 años en genotipo 1 y 1,81 en el genotipo 4. Puede ser interesante tener en cuenta que los pacientes infectados por VHC genotipo 1 tenían una diferencia de medias de 6,38 años con respecto a los infectados por el VHC del genotipo 4, y un valor de $p = 1,0049^{-35}$, es decir, los pacientes infectados por VHC del genotipo 4 son en general más jóvenes que los infectados por el genotipo 1. Aunque la edad no parece tener efecto en la tasa de RVS dentro de cada grupo, podría suponer un factor de confusión para el estudio del tratamiento de la hepatitis C, ya que en pacientes más jóvenes existe menos comorbilidad, toleran mejor los efectos secundarios del tratamiento y tienen menos deterioro de la función hepática y renal. Para valorar esto, comparamos la frecuencia con la que aparecen los EAS en función de la edad, y existe una diferencia de 3,95 años entre los que desarrollaron estos EAS y los que no (IC95%; 2,35 – 5,55), al aparecer menos efectos adversos, tratar a gente más joven nos permite forzar regímenes más largos y más completos, con adición de ribavirina a dosis plenas al tratamiento antiviral, si fuera necesario.

Si evaluamos el efecto que tiene el grado de fibrosis hepática en la tasa de RVS, es imprescindible darse cuenta de que estos tratamientos se utilizan actualmente en pacientes con enfermedad establecida y un grado de fibrosis importante, existiendo en el 90,6% de los pacientes una fibrosis de grado 2 o superior. Las diferencias que encontramos entre pacientes infectados por VHC del genotipo 1 y 4 en el grado de fibrosis medido en kilopascales no resultan significativas, desde el punto de vista estadístico ($p = 0,4$) o clínico, dada la escasa diferencia de medias (de 0,82Kpa) entre grupos y al limitado uso de este parámetro en la práctica clínica habitual.

Al comparar la tasa de RVS en pacientes naïve y aquellos previamente tratados con otro régimen antiviral, es mayor en pretratados (92,9%) que en pacientes naïve (90,9%) ($p = 0,06$). Esto a primera vista pudiera parecer ilógico, pues muchos de estos pacientes previamente tratados habían recibido DAAs, lo que a su vez puede favorecer la aparición de resistencias. Sin embargo va en consonancia con la literatura previa. Si separamos estos pacientes en función del genotipo viral, el resultado en el genotipo 1 manifiesta esto precisamente, con un resultado estadísticamente significativo ($p = 0,04$) que apoya una mejor respuesta por parte de aquellos pacientes que ya habían sido tratados previamente y suponen una población viral seleccionada. En cuanto al genotipo 4, encontramos precisamente el resultado opuesto, los pacientes naïve responden en general mejor en nuestra muestra, aunque estas diferencias probablemente se deban al azar ($p = 0,76$) debido al escaso número de pacientes infectados por VHC del genotipo 4 que no llegan a desarrollar la RVS. La relación entre el tipo de respuesta a dicho tratamiento previo y la RVS tampoco tiene relevancia estadística, pero podemos observar la tendencia de los resultados. Si hacemos una comparación entre los dos grupos más grandes de pacientes que no incluyen a los naïve, los pacientes no respondedores y los recidivadores o “relapser”, da la impresión que estos últimos se beneficiarían de una tasa de RVS mayor que los pacientes no respondedores a un tratamiento previo. También es

interesante comparar a los pacientes no respondedores con aquellos que tuvieron una respuesta parcial al tratamiento previo, viendo los resultados de la *tabla 3* observamos que en todos los grupos la RVS es más frecuente en los respondedores parciales. En el genotipo 1 100% de RVS frente al 91,5% ($p = 0,08$), en el genotipo 4 un 100% frente al 91,9% ($p = 0,77$), y 100% frente al 91,6% de RVS de forma global ($p = 0,07$). Por todo ello y a pesar de la falta de una evidencia más fuerte, podemos concluir que lo más probable es que la no respuesta a un tratamiento previo suponga una dificultad mayor para alcanzar la RVS que la respuesta parcial previa. En estos pacientes podríamos proponer regímenes de tratamiento más largos, o asociando ribavirina, para alcanzar una respuesta más sólida al tratamiento.

Con los datos que obtenemos, es difícil proponer alguna recomendación sobre el tratamiento más adecuado, en ambos grupos, genotipo 1 y genotipo 4, da la impresión de que el tratamiento con 2D Abbvie es el más eficaz, consiguiendo altas tasas de RVS. Sin embargo, esto podría deberse a 2 factores, en primer lugar, a todos los pacientes tratados con esta terapia se les coadministró ribavirina. Además, los sujetos a los que se les propone este tratamiento son en general aquellos con un pronóstico mejor, como una forma de evitar efectos secundarios de la medicación. Por otro lado, no encontramos diferencias al comparar el tratamiento con la combinación de sofosbuvir + ledipasvir frente a 3D Abbvie, en el genotipo 1 ($p = 0,64$), 4 ($p = 0,59$) ni de forma global ($p = 0,69$).

También intentamos definir la necesidad de asociar Ribavirina al tratamiento antiviral. Aunque de forma global la ribavirina podría aumentar significativamente la tasa de RVS, los resultados son diametralmente opuestos en los diferentes genotipos. En el genotipo 4, aquellos sin ribavirina consiguieron una tasa de RVS mayor, esto podría deberse al azar ya que, como hemos mencionado previamente, disponemos de un grupo muy reducido de pacientes infectados por el VHC del genotipo 4. En la infección por el VHC del genotipo 1 la ribavirina tiene un efecto claro y tangible, facilitando la RVS. Aun así, la ribavirina es un fármaco con una toxicidad importante, sobre todo la anemia, que constituye el principal EAS notificado en los pacientes de nuestra muestra ($n = 62$). Por ello tendrá que ser valorado si la mayor eficacia de las pautas que la incluyen beneficiaría a todos los pacientes con infección por VHC o exclusivamente a aquellos con algún factor de riesgo para una peor respuesta al tratamiento.

Aunque carecemos de datos suficientes para evaluar la asociación de la RVS con el grado de comorbilidad hepática utilizando todos los factores planeados en un inicio, podemos decir que, en efecto, pacientes con hepatoma al inicio del tratamiento o desarrollarlo durante el seguimiento ensombrece el pronóstico, con resultados estadísticamente significativos en ambos casos. Esto es congruente, ya que el desarrollo de hepatoma manifiesta un grado mayor de hepatopatía, con largo tiempo de evolución. Además, si observamos detenidamente los resultados, se pone de manifiesto que la tasa de RVS es más baja en pacientes que tenían el hepatoma de base (66,6%) que en aquellos que lo desarrollaron (72,7%). Aunque esto es un simple observación descriptiva, que dado el escaso número de pacientes podría deberse al azar, sugiere que aquellos que ya tenían el hepatoma al empezar a tratar tienen un peor pronóstico. Este hallazgo es perfectamente plausible al suponer que estos tienen una enfermedad en fase más avanzada.

En cuanto a la interpretación de las diferencias que encontramos en las analíticas de aquellos que logran la RVS y los que no, es cierto que de forma general los pacientes no respondedores tienen más alterada la función hepática y renal. Aunque estas alteraciones son en su mayoría significativas desde un punto de vista estadístico, no lo son a nivel clínico, pues carecen de la magnitud como para representar un problema sobre la salud del paciente o un marcador de dificultad para el tratamiento.

CONCLUSIONES

- La infección por VHC es actualmente un problema de salud a nivel global, pero el uso de las nuevas terapias basadas en agentes antivirales directos ha supuesto un punto de inflexión en el tratamiento de lo que hasta ahora era una enfermedad crónica difícilmente curable.
- Debido a su corto tiempo de evolución aún carecemos de la experiencia suficiente en el manejo de estos fármacos antivirales directos y es necesario un estudio progresivo y con mayor profundidad para poder optimizar su uso.
- En pacientes afectados por VHC del genotipo 1 los regímenes antivirales basados en estos nuevos fármacos son más eficaces en pacientes que habían tenido un tratamiento antiviral previo que en pacientes “naïve”. Sin embargo, dentro de este grupo de pacientes con un tratamiento previo, debemos distinguir el tipo de respuesta que tuvo a dicho tratamiento, ya que podría influir de manera significativa en la efectividad del tratamiento actual.
- No encontramos diferencias significativas en el uso de una combinación de sofosbuvir y ledipasvir frente a la triple terapia con paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir denominada 3D de Abbvie. Por tanto, no podemos recomendar el uso de una de las terapias sobre la otra.
- El uso de ribavirina en infección por VHC del genotipo 1 aumenta la probabilidad de alcanzar una respuesta viral sostenida, encontrando evidencia en favor de su uso en la terapia antiviral. A pesar de su eficacia, debemos tener en cuenta que es mal tolerada, sobre todo por producir una intensa anemia, que muchas veces obliga a continuar el tratamiento sin ella.
- En pacientes que tienen hepatoma antes de comenzar con el tratamiento antiviral es menos probable alcanzar la RVS, por ello podríamos plantearnos tratamientos ampliados a nivel temporal e incluir ribavirina, si la situación clínica del paciente lo permite.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Crespo García, director de este trabajo de fin de grado, por su labor como docente, su inestimable ayuda en la búsqueda de información, su continua disponibilidad y todo el asesoramiento sin el cual este trabajo no hubiera sido posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wei L, Wang Y, Rao H, Xie X. Direct-acting Antiviral Agents Resistance-associated Polymorphisms in Chinese Treatment-naïve Patients Infected with Genotype 1b Hepatitis C Virus. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(19):2625.
2. Scheel TRice C. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature Medicine*. 2013;19(7):837-849.
3. Hirotsu Y, Kanda T, Matsumura H, Moriyama M, Yokosuka O, Omata M. HCV NS5A resistance-associated variants in a group of real-world Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b. *Hepato Int*. 2015;9(3):424-430.
4. Chayama K, Hayes C. HCV Drug Resistance Challenges in Japan: The Role of Pre-Existing Variants and Emerging Resistant Strains in Direct Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2015;7(10):5328-5342.
5. Echeverría N. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *WJH*. 2015;7(6):831.
6. Barth H. Hepatitis C virus: Is it time to say goodbye yet? Perspectives and challenges for the next decade. *WJH*. 2015;7(5):725.
7. Liu R, Curry S, McMonagle P, Yeh W, Ludmerer S, Jumes P et al. Susceptibilities of Genotype 1a, 1b, and 3 Hepatitis C Virus Variants to the NS5A Inhibitor Elbasvir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(11):6922-6929.
8. Ninomiya M, Ueno Y, Funayama R, Nagashima T, Nishida Y, Kondo Y et al. Use of Illumina Deep Sequencing Technology To Differentiate Hepatitis C Virus Variants. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;50(3):857-866.
9. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, Reisch T, Beyer J, Irvin M et al. Resistance Analysis of Baseline and Treatment-Emergent Variants in Hepatitis C Virus Genotype 1 in the AVIATOR Study with Paritaprevir-Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(9):5445-5454.