

Eficacia y seguridad del tratamiento frente al virus de la hepatitis C con pautas antivirales de acción directa libre de interferón en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C.



Autor: María Rosario Hernández Ros

Tutor académico: Sergio Padilla Urrea

Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional.

Universidad Miguel Hernández de Elche.

Curso académico 2015-2016

Resumen:

Objetivos: El reciente desarrollo de agentes antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de la infección por VHC ha demostrado que son fármacos bien tolerados y altamente eficaces en comparación con las terapias anteriores, basadas en interferón. Un problema especial es la población coinfectada con el VIH, donde los datos disponibles son más limitados. El objetivo de este estudio es describir la eficacia y seguridad de las terapias libres de interferón en el tratamiento del VHC en la práctica clínica, fuera del contexto de los ensayos clínicos, en pacientes coinfectados con VIH.

Método: Estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte de pacientes coinfectados que han recibido tratamiento con pautas AAD libres de interferón en el Hospital Universitario de Torrevieja.

Resultados: Se incluyó un total de 53 pacientes. Las pautas AAD empleadas fueron: sofosbuvir + ledipasvir ± ribavirina en 43 (81,1%) pacientes, sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina en 6 (11,4%) casos y ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir (3D) ± ribavirina en 4 (7,5%) pacientes. La tasa de respuesta viral sostenida en semana 12 postratamiento fue 90,6%. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la aparición de astenia (45,3%) y cefalea (28,3%). Solamente hubo 1 abandono por efectos secundarios. No se produjo ningún caso de toxicidad hematológica o renal grave. La cifra media de colesterol total y colesterol LDL aumentó significativamente al final de tratamiento y estuvo asociada al empleo de pautas con sofosbuvir tanto el aumento de colesterol total OR 11,7 (p= 0,042, IC 95% 1,1-124,8), como el aumento de colesterol LDL OR 14,25 (p=0,029 IC 95% 1,3-155,2).

Conclusiones: los nuevos AAD en población coinfectada son fármacos seguros y con altas tasas de eficacia. En nuestro estudio se ha objetivado un empeoramiento del perfil lipídico con pautas que contenían sofosbuvir.

Palabras clave: VHC, VIH, coinfección, AAD.

Índice:

1. Introducción.

2. Objetivos.

2.1. Objetivo primario.

2.2. Objetivos secundarios.

3. Métodos.

3.1. Diseño.

3.2. Sujetos.

3.2.1. Criterios inclusión.

3.2.2. Criterios exclusión.

3.3. Variables a estudio.

3.4. Recogida de variables.

4. Análisis de datos.

5. Resultados.

6. Discusión, dificultades y limitaciones.

7. Bibliografía.

8. Anexo.

1. Introducción:

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas principales de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo. El impacto a largo plazo de la infección por VHC es muy variable, desde cambios histológicos mínimos hasta fibrosis avanzada y cirrosis, con o sin carcinoma hepatocelular. Se estima que el número de personas infectadas crónicamente en todo el mundo es de aproximadamente 160 millones, pero muchas desconocen que están infectadas¹.

Un área de particular preocupación es la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que ambos virus comparten mecanismos de transmisión^{2,3}. La coinfección con VHC se estima en el 10%-30% de todos los pacientes con infección VIH y hasta en el 90% en los adictos a drogas vía parenteral, calculando una prevalencia de coinfección VIH/VHC de 2,5 a 5 millones de personas en el mundo².

La historia natural de la progresión de la enfermedad hepática relacionada con el VHC se acelera en pacientes con VIH², la fibrosis hepática progresa más rápidamente y es mayor el riesgo de evolución a cirrosis y de descompensación hepática^{2,3}. Incluso en pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR), la infección por VHC es una causa importante de morbilidad y mortalidad por cualquier causa. En los pacientes coinfectados la respuesta viral sostenida (RVS) al tratamiento del VHC reduce significativamente el riesgo de descompensación hepática, hepatocarcinoma, trasplante hepático y muerte. Además, la RVS disminuye el riesgo de progresión de la infección por VIH y las muertes de causa no hepática³.

El desarrollo de agentes antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de la infección por VHC ha sido revolucionario. Basándose en los resultados de los ensayos clínicos de desarrollo, múltiples AADs, incluyendo simeprevir, sofosbuvir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir / ritonavir / dasabuvir y daclatasvir han sido aprobados por las autoridades sanitarias a nivel mundial. Los resultados de estos ensayos muestran que los AAD son bien tolerados y altamente eficaces en comparación con las terapias anteriores, basadas en interferón⁴.

Un problema especial es la población coinfectada, la inclusión de pacientes VIH en los ensayos clínicos que llevan al desarrollo y comercialización de los nuevos fármacos es muy limitada⁴ y en muchas ocasiones, los ensayos clínicos en población coinfectada se llevan a cabo una vez el nuevo fármaco ya ha sido comercializado.

Hasta la fecha actual, los principales ensayos clínicos realizados en pacientes coinfectados con los AAD que tenemos disponibles son: el ensayo ION-4⁶ que exploró el tratamiento con sofosbuvir + ledipasvir durante 12 semanas, incluyó 335 pacientes genotipo 1 y 4 que recibían TAR con tenofovir y emtricitabina combinado con efavirenz, rilpivirina o raltegravir, mostrando una tasa de respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS12) del 96%. El ensayo ALLY-2⁷ incluyó a 203 pacientes coinfectados genotipos 1, 2, 3 y 4, bajo diferentes pautas de TAR, demostrando una tasa de RVS 12 del 97% con la combinación de sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas. El estudio TURQUOISE-I⁸ valoró la combinación de paritaprevir + ritonavir + ombitasvir y dasabuvir con ribavirina en 63 pacientes coinfectados genotipo 1 bajo régimen de TAR que incluía tenofovir, emtricitabina combinado con atazanavir o raltegravir, mostrando una tasa de RVS 12 del 94% a las 12 semanas y del 91% a las 24 semanas de tratamiento. Los ensayos PHOTON-1⁹ y PHOTON-2¹⁰ valoraron la eficacia de la pauta sofosbuvir + ribavirina en pacientes coinfectados bajo diferentes pautas de TAR. El estudio PHOTON-1 incluyó a 223 pacientes, con genotipos 1, 2 y 3, mostrando tasas de RVS 12 en naive del 76% en genotipo 1, 88% en genotipo 2 y 67% en genotipo 3. En pacientes pretratados la eficacia fue del 92% para genotipo 2 y 94% para genotipo 3. El ensayo PHOTON-2 incluyó a 275 pacientes genotipo 1, 2, 3 y 4, mostrando tasas de RVS 12 en naive del 85% en genotipo 1, 89% en genotipo 2 y 91% en genotipo 3. En pretratados las tasas de RVS 12 fueron 83% y 86% para genotipos 2 y 3 respectivamente.

En las principales guías de práctica clínica, se establece que las indicaciones de tratamiento en la población coinfectada deben ser las mismas que en pacientes mono infectados por el VHC, indicando especial atención al potencial riesgo de interacciones^{1,3,5}. La eficacia en la vida real puede ser diferente a lo previsto en los estudios de fase III. Dada la escasez de información en pacientes coinfectados en el momento de comercialización de los nuevos AAD, en la práctica clínica habitual se están administrando pautas de tratamiento con AAD en combinación con antirretrovirales no exploradas en ensayos clínicos. Además, la frecuencia real de efectos adversos se suele detectar más tarde, con el uso en la clínica. Con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad en la vida real de los nuevos AAD en una población especial como son los pacientes coinfectados, se realiza este estudio.

2. Objetivos:

2.1. Objetivo primario:

Describir la eficacia de las terapias libres de interferón en el tratamiento del VHC en la práctica clínica en la vida real en pacientes coinfectados con VIH. Analizar efectos adversos clínicos y analíticos.

2.2. Objetivos secundarios:

Describir las causas de fracaso y abandono del tratamiento.

Analizar posibles factores predictivos de RVS.

Describir la pauta de tratamiento antirretroviral prescrito según las características basales de los pacientes.



3. Métodos:

3.1. Diseño:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario de Torrevieja con todas las pautas con AAD del periodo de abril de 2015 a julio de 2016.

3.2. Sujetos:

3.2.1. Criterios de inclusión:

Se incluyó a pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, mayores de 18 años, que iniciaron tratamiento para el VHC con pautas antivirales de acción directa libre de interferón en el Hospital Universitario de Torrevieja. Los pacientes incluidos podían estar infectados por cualquier genotipo del VHC, podían tener cualquier grado de fibrosis hepática, podían ser naive o pretratados y debían estar bajo tratamiento antirretroviral.

3.2.2. Criterios de exclusión:

Pacientes mono infectados.

Pacientes que recibieron pautas con AAD que contenían interferón.

Pacientes pertenecientes al área sanitaria del Hospital Universitaria de Torrevieja, que aun cumpliendo criterios de inclusión fueron monitorizados en otros departamentos.

Pacientes de los que, por diversos motivos, no se dispuso de datos de RVS 12 en el momento de finalización del estudio.

3.3. Variables a estudio:

Las variables recogidas en el estudio fueron:

- Variables epidemiológicas:
 - o Sexo
 - o Fecha nacimiento

- Fecha inicio de tratamiento con AAD
- Edad
- Variables clínicas:
 - Genotipo del VHC
 - Valor de FibroScan® expresado en kPa
 - Estadio de fibrosis según valor de FibroScan® (F0-F1: <6kPa; F2: 6,1-9,4 kPa; F3: 9,5-14,5 kPa y F4 > 14,5 kPa)
 - Clase A, B o C según escala de Child-Pugh
 - Existencia de complicaciones secundarias de la cirrosis hepática (varices esofágicas, descompensación hidrópica o encefalopatía previas)
 - Existencia de hepatocarcinoma
 - Comorbilidades coexistentes
 - Estado de coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB)
 - Efectos secundarios clínicos, que estuvieran registrados en la historia clínica electrónica, acontecidos durante el tratamiento
- Variables farmacológicas:
 - Naive o pretratado
 - Tratamiento previo para el VHC
 - Pauta de tratamiento actual para VHC utilizada
 - Duración del tratamiento AAD expresada en semanas
 - Pauta de TAR actual
 - Otros tratamientos concomitantes
- Variables analíticas:
 - Cuantificación RNA de VHC al inicio del tratamiento, al fin de tratamiento y en semana 12 postratamiento (RVS12)
 - Determinación de creatinina en sangre y filtrado glomerular estimado según fórmula MDRD4, en las semanas 2, 4, 8, 12 y 24
 - Carga viral VIH al inicio del tratamiento y al finalizar tratamiento
 - Cuantificación de linfocitos CD 4 al inicio y al finalizar tratamiento
 - Leucocitos totales al inicio y al finalizar tratamiento
 - Hemoglobina al inicio y al final del tratamiento
 - Plaquetas al inicio y al final del tratamiento
 - Transaminasas: alaninoaminotransferasa (ALAT) o gamma-GPT), aspartatoaminotransferasa (ASAT) o GOT),

glutamyltranspeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) al inicio y al final del tratamiento

- Albúmina al inicio y al final del tratamiento
- Bilirrubina total al inicio y al final del tratamiento
- INR al inicio y al final del tratamiento
- Índice de Quick al inicio y al final del tratamiento
- Colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos al inicio y al final del tratamiento
- Mutaciones de resistencia en caso de fracaso del tratamiento.

3.4. Recogida de variables:

El proceso de selección y reclutamiento de pacientes se realizó de forma retrospectiva, mediante el registro de Farmacia del Hospital Universitario de Torrevieja de todos los pacientes que han recibido AAD en dicho departamento de salud. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes coinfectados que habían sido tratados con AAD en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. El inicio de tratamiento no se hizo de forma sistemática, ya que conforme los pacientes eran valorados en la consulta, el clínico responsable decidía iniciar tratamiento para el VHC según criterio médico, de acuerdo con el paciente.

La elección de la pauta de AAD así como la adición o no de ribavirina se realizó siguiendo las recomendaciones de tratamiento de la guía GESIDA (febrero 2015, actualización junio 2015, anexo 1). Se dio preferencia a pautas AAD comercializadas en combos (Harvoni®, Viekirax®) debido a criterios economicistas del departamento de salud del Hospital Universitario de Torrevieja. Cada tratamiento propuesto fue evaluado y aprobado por la Agencia Valenciana de Salud según procedimiento PAISE.

En determinados casos, la pauta de TAR u otros fármacos para otras patologías fueron modificados antes del inicio del tratamiento AAD en base a la evaluación de las interacciones farmacológicas según consulta en la página web de la Universidad de Liverpool (www.hep-druginteractions.org). En los casos en los se realizó un cambio de TAR, se valoró control clínico y virológico a las 4-6 semanas del cambio para comprobar tolerabilidad y eficacia del nuevo TAR antes del inicio del tratamiento para el VHC.

Para la recogida de los datos se revisó las historias clínicas de los pacientes. Se consideró el valor del FibroScan® como el más reciente disponible previo al inicio del tratamiento. A su vez, los datos de la analítica basal también fueron los más próximos disponibles previo al inicio del tratamiento. Se realizó entrevista con el paciente y analítica en las semanas 2, 4, 8, 12 y 24. La cuantificación en sangre de RNA de VHC se realizó al finalizar tratamiento y a las 12 semanas posteriores (RVS12). La determinación de carga viral VIH y cifras de CD 4 fueron realizadas al finalizar tratamiento AAD. Los efectos adversos clínicos se recogieron a partir de la sintomatología referida por los pacientes que estaba registrada en las historias clínicas. Se definió eficacia como carga viral indetectable a las 12 semanas de la finalización del tratamiento (RVS12).



4. Análisis de datos.

El análisis estadístico de los datos recogidos se realizó mediante el programa SPSS versión 21. Se calculó la media y desviación típica para las variables cuantitativas, para las que no seguían distribución normal se resumió en mediana y rango intercuartílico. Para las variables cuantitativas se calcularon frecuencias y porcentajes.

La asociación entre las variables cualitativas se evaluó mediante el test Chi-cuadrado. La asociación entre variables cuantitativas y cualitativas fue mediante el test de Mann-Whitney según correspondiese. Se compararon medias con prueba T para muestras relacionadas o independientes según correspondiese. El análisis se realizó por intención de tratamiento. Para determinar factores predictivos de RVS se hizo un análisis de regresión logística multivariante. En todos los casos se consideraron que los resultados fueron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.



5. Resultados:

Se incluyó un total de 53 pacientes. El proceso de reclutamiento de pacientes se especifica en gráfico 1.

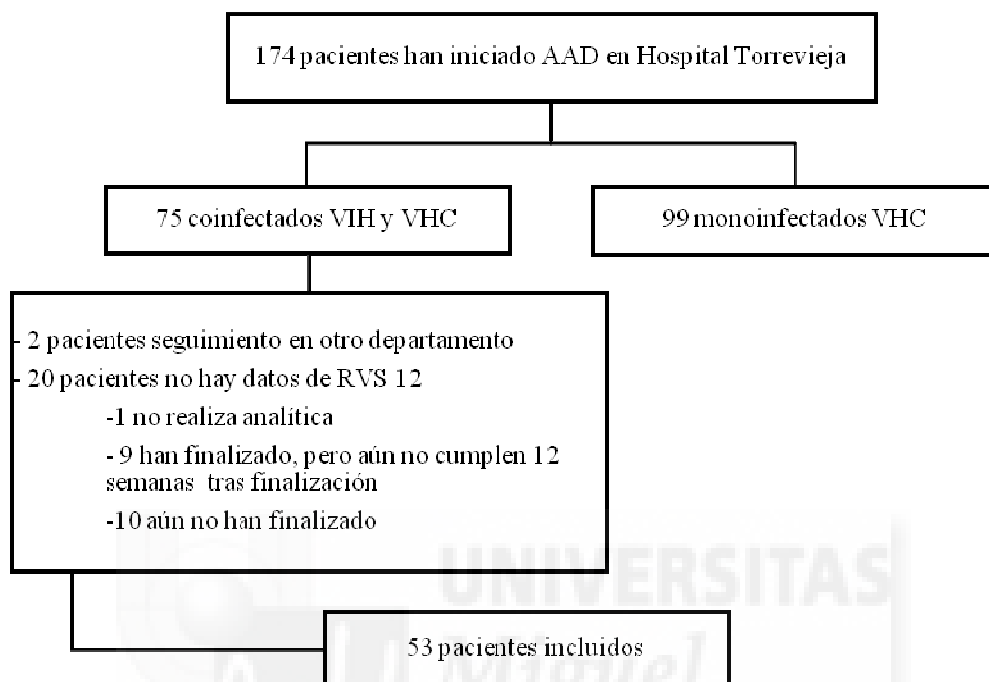


Gráfico 1. Reclutamiento de pacientes.

Gráfico 1. Reclutamiento de pacientes.

5.1. Características basales de los pacientes:

Treinta y seis (67,9%) de los pacientes fueron varones y 17 (32,1%) mujeres. La mediana de edad fue de 49 años (RIC 47-53). Veinticuatro (45,3%) pacientes no tenían otras comorbilidades. Las comorbilidades de los pacientes del estudio fueron: 16 (30,2%) casos de patología psiquiátrica en tratamiento, 8 (15,1%) pacientes tenían patología oncológica previa en remisión, 4 (7,5%) eran hipertensos, 3 (5,7%) dislipemia, 2 (3,8%) tenían diabetes mellitus tipo 2, 2 (3,8%) pacientes eran hipotiroideos en tratamiento sustitutivo, 2 (3,8%) tenían porfiria cutánea tarda, 2 (3,8%) eran epilépticos en tratamiento, 1 (1,9%) osteoporosis, 1 (1,9%) tenía enfermedad tromboembólica venosa en tratamiento anticoagulante, 1 (1,9%) enfermedad arterial periférica, 1 (1,9%) cardiopatía isquémica, 1 (1,9%) enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 1 (1,9%) enfermedad renal crónica estadio 2-3 y 1 (1,9%) tenía un hábito enólico activo. Solamente 1 (1,9%) paciente estaba coinfectado por el VHB.

Según la clasificación de ChildPugh 52 (98,1%) pacientes fueron clase A y 1 (1,9%) clase B. Ocho (15,1%) tenían antecedentes de complicaciones secundarias a la cirrosis hepática. Un (1,9%) paciente tenía diagnóstico activo de hepatocarcinoma en tratamiento con radiofrecuencia.

La estimación de la fibrosis hepática se realizó con FibroScan®, siendo la cifra media de kPaprevia al tratamiento de 13,8 (DE \pm 11,2). Cuatro (7,5%) pacientes tenían un grado de fibrosis F0-F1, 24 (45,3%) fueron clasificados en grado de fibrosis F2, 9 (17%) fueron F3 y 16 (30,2%) F4. El genotipo del VHC fue 1a en 25 (47,2%) pacientes, 1b en 12 (22,6%) casos, genotipo 3 en 6 (11,3%) pacientes, genotipo 4 en 9 (17%) y mixto en 1 (1,9%) caso. Treinta y dos (60,4%) pacientes fueron naive. Entre los pretratados, 19 (35,8%) pacientes habían recibido interferón pegilado y ribavirina y 2 (3,8%) habían fracasado previamente a la triple terapia con telaprevir. La cifra mediana de cuantificación de RNA de VHC al inicio de tratamiento fue 1030000 (RIC 281632-3725000) UI/ml. La cifra mediana de CD4 al inicio de tratamiento fue 566 (RIC 354-739) células/mm³. Tan solo 2 pacientes no tuvieron carga viral VIH indetectable (menor de 50 copias/ml) previo al inicio del tratamiento de la hepatitis C, un paciente tenía 67 copias/ml y otro estaba en fracaso virológico con 7840 copias/ml. Las características basales de los pacientes se resumen en tablas 1 y 4.

Características Basales	Total: 53 pacientes
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • 36 (67,9%) varones • 17 (32,1%) mujeres
Edad (mediana)	<ul style="list-style-type: none"> • 49 años (RIC: 47-53)
Naivevs pretratados	<ul style="list-style-type: none"> • 32 (60,4%) naive • 21 (29,6%) pretratados
Tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none"> • 19 (35,8%) fracasos ainterferonpegilado + ribavirina • 2 (3,8%) fracasos a triple terapia con telaprevir
Fibrosis	Puntuación media Fibroscan® 13,8 kPa (\pm 11,2) <ul style="list-style-type: none"> • F0-F1: 4 (7,5%) • F2: 24 (45,3%) • F3: 9 (17%) • F4: 16 (30,2%)
Genotipo	<ul style="list-style-type: none"> • 1a: 25 (47,2%) • 1b: 12 (22,6 %) • 3: 6 (11,3%) • 4: 9 (17%) • mixto: 1 (1,9%)
Carga viral VHC (mediana)	<ul style="list-style-type: none"> • 1030000UI/ml (RIC 281632-3725000)
CD4 mediana (mediana)	<ul style="list-style-type: none"> • 566 cel/mm³ (RIC 354-739)

Tabla 1. Características basales de los pacientes

5.2 Pautas de tratamiento antirretroviral:

Se registró 23 pautas de TAR diferentes. En 16 (30,2%) casos se empleó tenofovir (TDF) + emtricitabina (FTC) + rilpivirina (RPV), siendo la pauta de TAR más utilizada por los pacientes incluidos en el estudio.

El TAR con TDF en 36 (67,9%) casos y en 10 (18,9%) pacientes se empleó TDF en combinación con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir.

Se utilizó TDF + FTC, junto con un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINAN) en 23 (43,3%) casos; se combinó TDF + FTC con un IP potenciado con ritonavir en 6 (11,3%) casos y se empleó TDF + FTC y un inhibidor de la integrasa en 3 (5,7%) casos.

Entre las pautas basadas en abacavir (ABC) se combinó con lamivudina (3TC) y un ITINAN en 4 (7,5%) casos y se empleó ABC + 3TC junto con un IP en 1 (1,9%) caso.

Se emplearon pautas libres de análogos en 11 (20,7%) pacientes.

Las pautas de tratamiento antirretroviral de los pacientes se especifican en tabla 2.

PAUTA TAR	N
TDF+FTC+RPV	16
TDF+FTC+EFV	5
TDF+FTC+ATV/r	4
TDF+FTC+RAL	2
ABC+3TC+RPV	2
TDF+ETR+DRV/r	2
ETR+DRV/r	2
TDF+FTC+DRV/r	2
ABC+3TC+EFV	2
DRV/r	2
DRV/r+RAL	2
TDF+ABC+ATV/r	1
TDF+FTC+ETR	1
TDF+FTC+DTG	1
TDF+EFV+ATV/r	1
TDF+FTC+NVP	1
MVC+ETR+RAL	1
FPV/r	1
LPV/r	1
ddI+3TC+ATV/r	1
ABC+3TC+DRV/r	1
LPV/r+ETR+RAL	1

Tabla 2. Pautas de TAR delos pacientes del estudio.

5.3 Pautas de AAD:

Las pautas de tratamiento antiviral de acción directa para el VHC empleadas fueron: sofosbuvir + ledipasvir± ribavirina en 43 (81,1%) pacientes, sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina en 6 (11,4%) casos y ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir(3D) ± ribavirina en 4 (7,5%) pacientes.

La duración propuesta de tratamiento fue 12 semanas a excepción del paciente con hepatocarcinoma, que se propuso 24 semanas de tratamiento.

5.4: Eficacia:

En el análisis por intención de tratamiento, 48 pacientes alcanzaron la respuesta viral sostenida en la semana 12 postratamiento (RVS12), lo que supone una eficacia de los tratamientos AAD en la población estudiada del 90,6%.

Hubo1 abandono y 4 fracasos del tratamiento. Los 4 fracasos ocurrieron en varones y todos los fracasos se dieron en pacientes pretratados en el pasado con interferón pegilado y ribavirina.

Tres de los fracasos fueron recaídas (carga viral de VHC indetectable al fin del tratamiento y detectable en la semana 12 postratamiento), todos ellos con la pauta sofosbuvir + ledipasvir durante 12 semanas. Dos pacientes eran genotipo 1a y un paciente genotipo 4. Se realizó test de resistencias a estos pacientes. De los pacientes con genotipo 1a, uno no mostró mutaciones de resistencia y el otro presentó la mutación Q30R, confirmando resistencia a NS5A. El paciente que presentó la mutación de resistencia tenía un grado de fibrosis F4 y el otro paciente F2. El paciente genotipo 4 que fracasó al tratamiento, tenía un grado de fibrosis F2 y presentó la mutación L28M, confirmando resistencia a daclatasvir.

El otro fracaso restante se dio en un paciente con hepatocarcinoma (HCC) que fue tratado con sofosbuvir + ledipasvir durante 24 semanas, el paciente fue no respondedor, ya que en la semana 24 presentó una carga viral de VHC de 4370 UI/ml. Este paciente falleció meses más

tarde en relación a su hepatocarcinoma. Se resume en tabla 3 las características principales de los pacientes que fracasaron.

Se realizó un análisis de regresión logística no encontrando factores predictores de RVS.

	Sexo	Edad años	Genotipo VHC	Pre-tratado	Fibrosis kPa	PautaAAD	Carga viral VHC basal UI/ml	Carga viral VHC fin tratamiento UI/ml	Carga viral VHC RVS12 UI/ml	Mutación resistencia
Caso 1	varón	53	1a	sí	14,8 F4	sofosbuvir + ledipasvir 12 semanas	2990000	0	420000	Q80R
Caso 2	varón	53	1a	sí	7,3 F2	sofosbuvir + ledipasvir 12 semanas	408000	0	429000	NO
Caso 3	varón	50	4	sí	8,6 F2	sofosbuvir + ledipasvir 12 semanas	704000	0	42300	L28M
Caso 4	varón	53	1a	sí	63,9 F4 HCC	sofosbuvir + ledipasvir 24 semanas	3280	4370	-	-

Tabla 3. Resumen de los pacientes que fracasaron a la terapia.

5.5 Efectos adversos:

5.5.1. Efectos adversos clínicos:

Treinta y siete (69,8%) pacientes refirieron efectos adversos. Sólo una paciente tuvo que abandonar el tratamiento en la semana 2 por referir intensa astenia, siendo éste el único caso que no finalizó tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: astenia (45,3%), cefalea (28,3%), náuseas y/o vómitos (5,7%), mareo (5,7%), diarrea (3,8%) y dolores osteomusculares (3,8%). Otras sintomatologías referidas con menor frecuencia (1,9%) fueron: temblor, palpitaciones, pérdida de memoria, impotencia, rash, caída de cabello, disnea. Toda la sintomatología fue leve y remitió al finalizar el tratamiento.

Una paciente, con patología psiquiátrica de base, ingresó por intento de autolisis estando en la semana 10 de tratamiento con ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir. Los efectos adversos detallados según la pauta de tratamiento para VHC administrada se especifican en tabla 4.



Efecto adverso	sofosbuvir + ledipasvir ± ribavirina N=43	3D ± ribavirina N=4	sofobuvir+ daclatasvir± ribavirina N=6	p valor
Astenia	17	1	6	0,014
Cefalea	12	1	2	0,951
Náuseas	1	1	1	0,08
Mareo	3	0	0	0,691
Diarrea	1	0	1	0,207
Dolores	2	0	0	0,785
Temblor	0	1	0	0,002
Palpitaciones	0	1	0	0,002
Pérdida memoria	1	0	0	0,888
Impotencia	1	0	0	0,888
Rash	0	1	0	0,002
Caída cabello	1	0	0	0,888
Disnea	1	0	0	0,888
Intento autolisis	0	1	0	0,002

Tabla 4. Efectos adversos clínicos detallados según pauta de VHC empleada.

Tras realizar el análisis estadístico, ajustando los efectos secundarios acontecidos, según el empleo de ribavirina, se objetivó que el rash fue más frecuente en pacientes que habían recibido ribavirina ($p=0,05$) no demostrando diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros analizados.

5.5.2. Cambios analíticos tras el tratamiento AAD:

Al final de tratamiento se produjo un incremento en la cifra media de linfocitos CD 4 de 83,5 células/mm³ ($p=0,001$). Seis pacientes finalizaron el tratamiento con viremia de VIH detectable (>50 copias/ml), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la viremia al inicio de tratamiento.

La cifra media de hemoglobina descendió 0,53 mg/dl ($p=0,012$), tras comparar medias según el empleo de ribavirina se objetivó que el descenso estaba asociado a este fármaco

($p=0,007$ IC 95% 1,3-5,4). No existió ningún caso de anemia severa que requiriera transfusión o ajuste de dosis de ribavirina.

Se monitorizó la función renal durante el tratamiento en las semanas 2, 4, 8, 12 y a las 12 semanas de finalizarlo. Se dispuso de datos en semana 2 de 51 pacientes, en semana 4 de 34 pacientes y en semana 8 de 43 pacientes y de todos los datos en semana 12 y semana 24. La evolución se detalla en gráfico 2. Ningún paciente presentó un deterioro de la tasa de filtrado glomerular menor de 50 ml/min/1,73m² y no se objetivó diferencias estadísticamente significativas en la tasa media de filtrado glomerular. Sin embargo, se produjo un aumento estadísticamente significativo en la cifra media de creatinina de 0,05 mg/dl ($p=0,01$). Tras realizar ajuste según el tratamiento con sofosbuvir, no se objetivó que esta diferencia estuviera asociada a dicho fármaco ($p=0,4$ IC 95% -0,37-0,11). Se analizaron posibles factores de confusión como el empleo de tenofovir y otros nefrotóxicos, sin objetivar que los cambios en los valores medios de creatinina al final del tratamiento estuvieran asociados a los mismos.

En cuanto al perfil hepático, se objetivó un descenso en los valores medio de GGT de 80 UI/L ($p<0,001$). La cifra media de albúmina descendió 0,126 mg/dl tras el tratamiento, este descenso fue estadísticamente significativo ($p=0,002$) aunque clínicamente se puede considerar irrelevante. Destacar que un paciente presentó una hepatitis aguda con elevación de GOT y GPT en la semana 12 de tratamiento con sofosbuvir + ledipasvir. Este paciente estaba en tratamiento antirretroviral con maraviroc, etravirina y raltegravir y en tratamiento con alprazolam, lormetazepam y ácido valproico. Los niveles de ácido valproico se mostraron elevados en la semana 12 de tratamiento. Tras finalizar el tratamiento con sofosbuvir y ledipasvir y ajustar las dosis de ácido valproico las transaminasas se normalizaron progresivamente. El paciente permaneció asintomático en todo momento, presentando posteriormente respuesta viral sostenida.

Se objetivaron cambios en el perfil lipídico con aumento medio de 20,4 mg/dl en las cifras de colesterol total ($p<0,001$) y de 16,3 mg/dl en las cifras de colesterol LDL ($p<0,001$). Tres pacientes del estudio tenían dislipemia en tratamiento con estatinas, que fueron retiradas para evitar interacciones con la pauta AAD. Se realizó análisis estadístico ajustando por estos 3 casos, sin objetivar que los cambios en el perfil lipídico se asociaran a este hecho. Tras analizar según la pauta de AAD, se objetivó que el empeoramiento del perfil lipídico estaba relacionado con el empleo de pautas que contuvieran sofosbuvir, tanto el aumento de

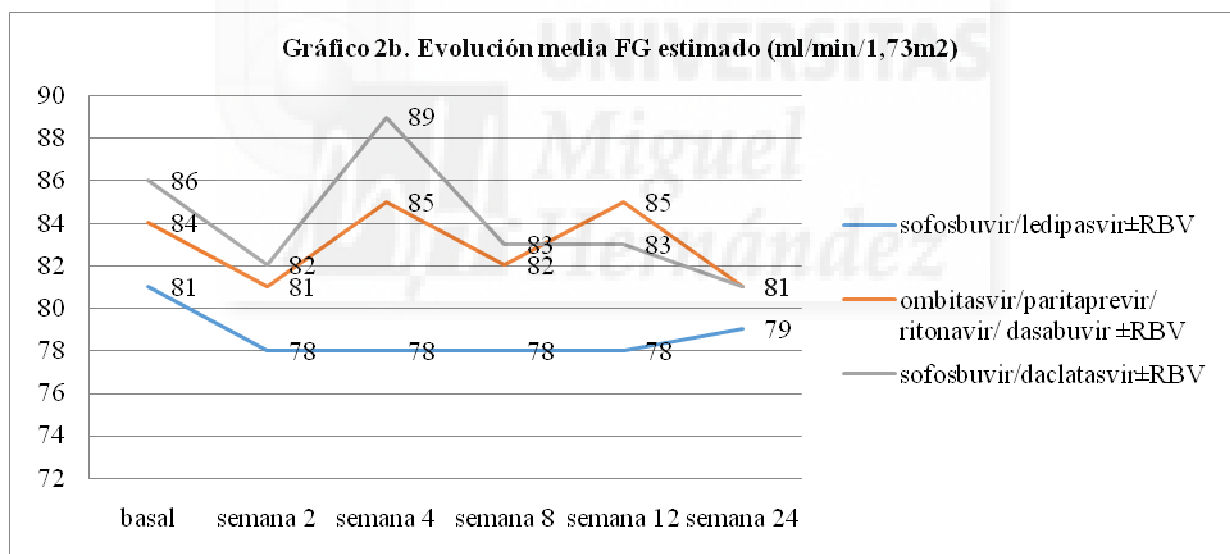
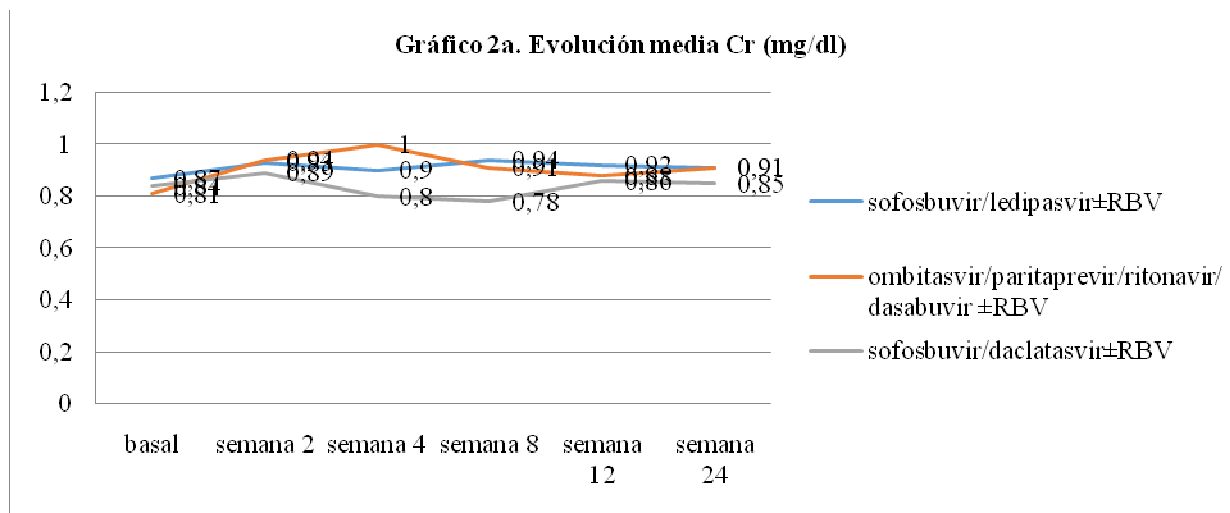
colesterol total OR 11,7 (p= 0,042, IC 95% 1,1-124,8), como el aumento de colesterol LDL OR 14,25 (p=0,029 IC 95% 1,3-155,2).En el análisis estratificado no se objetivó que el TAR fuera un factor de confusión.

Las diferencias en los valores medios antes y al finalizar el tratamiento en el resto de parámetros analíticos estudiados se muestran en tabla 5.

	Basal media (±DE)	Final media(±DE)	P valor	IC 95%
CD4 (cel/mm ³)	566,32 (±265,7)	649 (±308,07)	0,001	(34,7-132,1)
Carga viral VIH (copias/ml)	152,8 (±1076,3)	2986,5 (±21423,7)	0,34	(-3083,9-8751,23)
Hemoglobina (g/dl)	15,2 (±1,6)	14,7 (±1,9)	0,012	(0,12-0,93)
Leucocitos (/mm ³)	6520,8 (±2414,5)	7047,3 (±2958,1)	0,18	(-1318,19-265,14)
Plaquetas(/ mm ³)	161792,5 (±93127,1)	166679,2 (±71072,7)	0,71	(-31715,4-21941,83)
GOT (UI/L)	65,4 (±66)	42,4 (±100,7)	0,16	(-9,63-55,59)
GPT (UI/L)	77,8 (±76,1)	43,3 (±138,9)	0,12	(-9,09- 77,8)
GGT (UI/L)	129,9 (±143,0)	49,8 (±59,9)	0,000	(48,14-111,93)
FA (UI/L)	217,6 (±105,6)	216,8 (±78,7)	0,94	(-18,8-20,27)
Bilirrubina (mg/dl)	0,91 (±0,67)	0,87 (±0,6)	0,65	(-0,11-0,18)
Albúmina (mg/dl)	4,2 (±0,32)	4,3 (±0,36)	0,002	(-0,2- -0,5)
Índice de Quick (%)	95,9 (±15,9)	95,5 (±17,6)	0,79	(-2,60-3,41)
INR	1,04 (±0,14)	1,04 (±0,15)	0,87	(-0,23-0,03)
Creatinina (mg/dl)	0,85 (±0,2)	0,90 (±0,2)	0,01	(-0,09- -0,01)
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²)	81,9 (±10,5)	79,6 (±12,6)	0,053	(-0,03-4,65)
Colesterol total (mg/dl)	164,7(±34,4)	185,1 (±41,6)	0,000	(-29,27- -11,56)
HDL colesterol (mg/dl)	50,9 (±18,1)	48,3 (±17,6)	0,19	(-1,39-6,56)
LDL colesterol (mg/dl)	88,1 (±27,6)	104,5 (±26,9)	0,000	(-23,97- -8,79)
Triglicéridos (mg/dl)	129,7 (±85,6)	143,1 (±88,5)	0,15	(-32,11- 5,27)

Tabla 5. Valores analíticos medios antes y después del tratamiento.

Gráfico 2. Evolución de la función renal según pauta AAD.



6. Discusión, dificultades y limitaciones:

El desarrollo y comercialización de los nuevos AAD para el tratamiento del VHC ha supuesto una revolución, alcanzando mayores tasas de RVS que con las terapias previas basadas en interferón.

En el presente estudio se demuestra una eficacia del 90,6% en el análisis por intención de tratamiento en la cohorte de pacientes coinfectados con el VIH incluida. Debido al escaso número de pacientes que fracasaron a la terapia, no se encontraron factores predictores de RVS en el análisis de regresión logística realizado. Señalar, que en ningún paciente se empleó la pauta sofosbuvir + simeprevir, ya que se dio preferencia a las pautas comercializadas en combos. Se han estudiado las combinaciones sofosbuvir + ledipasvir ± ribavirina y ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir ± ribavirina, para los genotipos 1 y 4 y la pauta sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina para genotipo 3, por lo que los resultados son aplicables a las pautas analizadas.

Los nuevos AAD son fármacos seguros. En nuestro estudio, se refirieron efectos secundarios de forma frecuente (69,8%), siendo la astenia el síntoma mayoritario (45,3%). A pesar de esto, sólo se produjo un abandono del tratamiento por intensa astenia y toda la sintomatología remitió al final del tratamiento. Dado el diseño retrospectivo, no existió un cuestionario específico para la recogida de los efectos secundarios y tampoco se aplicaron escalas para medir la severidad. Los efectos adversos fueron recogidos al revisar las historias clínicas, por lo que es posible que algunos efectos secundarios no fueran incluidos si no fueron registrados en la historia. Cabe destacar que los médicos la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Torre Vieja que siguieron a los pacientes hicimos especial hincapié en la recogida de efectos secundarios, preguntando activamente, pero el hecho de no tener un cuestionario específico ni escalas de medición de la severidad puede haber supuesto un sesgo al poderse minimizar los efectos secundarios en el estudio.

En nuestro estudio se ha demostrado la seguridad renal de los nuevos AAD, ya que no se produjo ningún caso de insuficiencia renal grave, ni deterioro significativo de la tasa de filtrado glomerular. Aunque se produjo un incremento estadísticamente significativo en la cifra media de creatinina al final de tratamiento, este incremento es sólo de 0,05 mg/dl y puede considerarse clínicamente irrelevante. La monitorización de la función renal era un hecho que nos preocupaba, ya que la pauta AAD más utilizada en nuestro Hospital es la

combinación de sofosbuvir + ledipasvir y un amplio porcentaje de nuestros pacientes está en tratamiento con pautas de TAR que contienen tenofovir. En la ficha técnica de Harvoni® se indica que este fármaco aumenta la exposición a tenofovir, particularmente en pacientes que además toman potenciadores como ritonavir o cobicistat. En nuestro estudio 28 pacientes emplearon la pauta de sofosbuvir + ledipasvir con tenofovir y 7 pacientes emplearon sofosbuvir + ledipasvir con pautas de TAR que contenían tenofovir y un IP potenciado con ritonavir, ninguno de estos pacientes experimentó un deterioro significativo de la función renal.

Aunque en las fichas técnicas de Harvoni®, Sovaldi®, Viekirax®, Exviera® o Daklinza® no se hace referencia a cambios en el perfil lipídico, durante el tratamiento los médicos que seguíamos a los pacientes objetivamos un aumento en las cifras de colesterol, motivo por el que se analizó la seguridad a nivel lipídico. Hemos objetivado un incremento estadísticamente significativo en las cifras de colesterol total y colesterol LDL al finalizar el tratamiento. En el análisis estadístico se ha valorado un riesgo asociado a pautas AAD que contienen sofosbuvir tanto para el aumento de colesterol total OR 11,7 (p= 0,042, IC 95% 1,1-124,8), como el aumento de colesterol LDL OR 14,25 (p=0,029 IC 95% 1,3-155,2). Este hallazgo es algo novedoso, no esperable y que sería interesante confirmar con estudios dirigidos, cuyo objetivo sea analizar la seguridad a nivel lipídico de los AAD. En el presente estudio, al tener un diseño retrospectivo, no se han podido analizar posibles factores de confusión como por ejemplo la dieta.

Una de las virtudes del estudio es la escasa cantidad de valores perdidos en el análisis de los datos. Sólo hubo pérdidas de valores de colesterol LDL al final del tratamiento en 3 pacientes. En la monitorización de la función renal, se dispuso de datos en semana 2 de 51 pacientes, en semana 4 de 34 pacientes y en semana 8 de 43 pacientes. Se dispuso de todos los datos en semana 12 y semana 24, así como del resto de variables estudiadas.

En conclusión, los nuevos AAD para el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados con el VIH son fármacos seguros con una eficacia superior al 90% en nuestro estudio. El empeoramiento del perfil lipídico con las pautas que contienen sofosbuvir que se ha objetivado debe comprobarse en estudios posteriores. El tratamiento concomitante con sofosbuvir + ledipasvir y tenofovir no produjo un deterioro relevante en la función renal en la población estudiada.

7. Bibliografía:

1. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2015. European Association for Study of Liver. *J Hepatol.* 2015;63:199-236.
2. Wyles DL, Sulkowski MS, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the era of highly effective hepatitis C virus direct-acting antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2016;63:3–11.
3. Guía Clínica sobre el manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH (febrero 2015, actualización junio 2015). <http://www.gesida-seimc.org>
4. Saeed S, Strumpf E, Walmsley S, et al. How generalizable are the results from trials of direct antiviral agents to people coinfected with HIV/HCV in the real world? *Clin Infect Dis.* 2016;62:919–926.
5. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. *Hepatology.* 2015;62:932-54.
6. Naggie S, Cooper C, Saag M et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients co-infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705–13.
7. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients co-infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714–25.
8. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA* 2015;313:1223–31.
9. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV co-infection. *JAMA* 2014;312:353–61.
10. Molina JM, Orkin C, Iser DM et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015;385:1098–106.

8. Anexo:

ANEXO 1. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN GUÍA GESIDA, ACTUALIZACIÓN JUNIO 2015.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 1

PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO

Sofosbuvir/Ledipasvir:

- Recomendación general, incluyendo pacientes con cirrosis compensada: Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas (AI). Pacientes sin cirrosis con ARN VHC < 6,8 log: considerar Sofosbuvir/Ledipasvir durante 8 semanas (BI)
- En pacientes con cirrosis descompensada: Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 12 semanas o Sofosbuvir/Ledipasvir durante 24 semanas (AI)

Paritaprevir/r- Ombitasvir + Dasabuvir (3D):

- Genotipo 1b: 3D durante 12 semanas (AI). Pacientes con cirrosis: 3D + RBV durante 12 semanas (AI)
- Genotipo 1a: 3D + RBV durante 12 semanas (AI). Pacientes con cirrosis: 3D + RBV durante 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + Simeprevir

- Pacientes sin cirrosis: Sofosbuvir + Simeprevir durante 12 semanas, (AI)

Sofosbuvir + Daclatasvir

- Pacientes sin cirrosis: Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (AI).
- Pacientes con cirrosis compensada y descompensada: Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV durante 12 semanas (AI)

PACIENTES CON FRACASO PREVIO A INTERFERON PEGILADO:

- Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas (A1)
- En pacientes con cirrosis: Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 12 semanas (A1) o Sofosbuvir/Ledipasvir durante 24 semanas (AI)
- Paritaprevir/r- Ombitasvir + Dasabuvir (3D)

- Genotipo 1b: 3D durante 12 semanas (AI). En pacientes con cirrosis, 3D + RBV durante 12 semanas (A1)
- Genotipo 1a: 3D + RBV durante 12 semanas (AI). En pacientes con cirrosis, 3D + RBV durante 24 semanas (AI)
- Sofosbuvir + Daclatasvir:
 - Pacientes sin cirrosis: sofosbuvir + daclastavir durante 12 semanas (AI)
 - Pacientes con cirrosis: Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV x 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir + Simeprevir
 - Pacientes sin cirrosis: Sofosbuvir + Simeprevir durante 12 semanas (AI)

PACIENTES CON FRACASO PREVIO A INTERFERON PEGILADO + RIBAVIRINA + NS3/4A

- Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (AI)
- En pacientes con cirrosis: Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV durante 12 semanas (AI)
- Hasta la actualización de junio 2015, la recomendación era Sofosbuvir + simeprevir durante 12 semanas (AII) o sofosbuvir + daclatasvir durante 24 semanas (AII)

PACIENTES CON FRACASO PREVIO A SOFOSBUVIR + RBV +/- IFN

- Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 12 semanas (AII)

PACIENTES CON FRACASO PREVIO A NS5A

- Sofosbuvir + Simeprevir + RBV durante 12 semanas (BIII).

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 2

Recomendación general: Sofosbuvir + RBV durante 12 semanas (AI)

Pacientes cirróticos pretratados:

- IFN no contraindicado: Sofosbuvir + PR durante 12 semanas (AI)
- IFN contraindicado: Sofosbuvir + RBV durante 16-24 semanas (AI)

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 3:

- Paciente sin cirrosis: Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (A1)
- Pacientes con cirrosis:
 - IFN no contraindicado: Sofosbuvir+ PR durante 12 semanas (AI)

- IFN contraindicado: Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV durante 12 semanas (BII)

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 4

- Paritaprevir/r- Ombitasvir(2D) + RBV durante 12 semanas (AI). En pacientes con cirrosis: 2D + RBV durante 24 semanas (BIII)
- Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas (A1). En pacientes con cirrosis añadir RBV (BIII). En pacientes con cirrosis descompensada: Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 24 semanas (BII).

