



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa (AADs) frente a la hepatitis C genotipo 1 en una cohorte en vida real.

Alumna: Ana Sánchez Martínez.

Tutor: Pablo Bellot García.

Curso: Máster Universitario en Investigación en Medicina Clínica
2016/2017.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento de la hepatitis C crónica ha sufrido una revolución con la aparición de los antivirales de acción directa (AADs), ya que han demostrado ser fármacos con altas tasas de respuesta viral sostenida y un buen perfil de seguridad, lo que les sitúa como primera línea en el tratamiento de esta enfermedad en la actualidad.

Objetivos: Describir y analizar a los pacientes infectados por el genotipo 1 de la hepatitis C que han sido tratados con dichos fármacos (AADs) en la práctica clínica de nuestra área de salud, evaluando su seguridad y efectividad, durante un periodo de tiempo determinado.

Materiales y métodos: Estudio observacional y retrospectivo de 14 meses, que incluye a los pacientes con infección crónica por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C que cumplen los criterios de inclusión y que han sido tratados con los antivirales de acción directa (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir). Evaluación de la efectividad: respuesta viral sostenida a la 12 semana post-tratamiento. Evaluación de la seguridad: reacciones adversas comunicadas durante el tratamiento.

Resultados preliminares: Hasta el momento se han incluido 195 pacientes infectados con el genotipo 1 de la hepatitis C, de los cuales un 27,2% son cirróticos y el 9,7% trasplantados hepáticos. Evaluación de efectividad: 95,4% alcanzaron respuesta viral sostenida, mientras que el 4,6% fracasaron. El análisis de subgrupos destaca que aquellos tratados con el régimen simeprevir/sofosbuvir y los trasplantados tienen menor tasa de curación. No se encuentran diferencias en la respuesta al tratamiento en cirróticos ni coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. En cuanto a la seguridad, se describieron 19 efectos adversos en 12 pacientes, sin ser ninguno de ellos grave ni suponer la suspensión del tratamiento.

Conclusiones: En general, la nueva generación de antivirales directos frente al virus de la hepatitis C presentan una gran efectividad con un buen perfil de seguridad en la práctica clínica de nuestra área de salud, a excepción de aquellos tratados con simeprevir/sofosbuvir y los trasplantados hepáticos quienes presentan menores tasas de curación en nuestra cohorte.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis C crónica; antivirales; efectividad; seguridad.

ABSTRACT

Introduction: Treatment of hepatitis C chronic has undergone a revolution since the arrival of the direct-acting antiviral agents (DAAs). DAAs achieve high percentages of sustained virologic response (SVR) with not many adverse effects. Because of that, DAAs is now considered as the first line therapy for patients chronically infected with hepatitis C virus.

Objetives: To determine HCV cure rates and drug related adverse events among GT1 patients receiving DAAs-based treatments in real world clinical setting.

Materials and methods: A fourteen month-retrospective observational study including GT1 hepatitis C patients who have been treated with DAAs (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir) has been performed. Effectiveness evaluation: sustained viral response 12 weeks after treatment. Safety assesment: adverse events occurring during treatment.

Results: 195 pacients have been included: 53 (27,2%) presented a liver cirrhosis and 19 (9,7%) had been liver transplantated. Overall, 186 (95,4%) patients reached sustained virologic response. Subgroups analysis showed that patients treated with simeprevir/sofosbuvir and liver transplantated patients had a significant lower rate of SVR. There are not differences in SVR rate in patients with cirrhosis nor HIV patients. Safety assesment: 19 adverse events was observed in 12 patients. Not one of these were serious and nobody suspended treatment because of them.

Conclusions: In general, new generation of direct-acting antiviral agents against the hepatitis c virus are highly effective with a good safety profile in the clinical practice of our health área. Efficacy of DAAs is significant lower in patients treated with sofosvubir/simeprevir and liver transplantated patients.

KEYWORDS: Hepatitis C, Chronic; antiviral agents; treatment outcome; safety.

ÍNDICE

❖ Aspectos preliminares:	
○ Resumen/palabras clave.	2
○ Abstract/Keywords.	3
❖ Índice.	4
❖ Cuerpo del TFM:	
○ Introducción.	5
○ Hipótesis.	8
○ Objetivos.	9
○ Materiales y métodos:	
• Diseño.	10
• Población/Sujetos.	10
• Variables a estudio.	11
• Análisis de datos.	12
• Limitaciones.	13
○ Aspectos éticos.	14
○ Plan de Trabajo.	15
○ Resultados.	16
○ Conclusiones.	23
❖ Bibliografía.	26
❖ Anexos.	28

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es considerada un problema de salud a nivel mundial ya que, según las últimas estimaciones publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de **184 millones de personas** en el mundo tienen antecedentes de VHC (anticuerpos frente al virus positivos), de los cuales se estima que 130-150 millones están infectados de modo crónico (RNA VHC positivo)¹. Un metaanálisis más reciente habla de 115 millones de personas con anticuerpos positivos, de los cuales 80 tienen la infección crónica con replicación del virus activa². Esta diferencia se cree que es debida a que en este último metaanálisis se excluyen estudios más antiguos, en los que la tasa de falsos positivos de las pruebas diagnósticas es mayor que en los estudios epidemiológicos más recientes.

Pese a este posible descenso, la hepatitis C sigue considerándose un problema de salud mundial que se caracteriza porque la distribución geográfica no es homogénea. La seroprevalencia del VHC es más frecuente en países asiáticos, del norte de África y en Europa del este¹, donde destacan China, Pakistán, India, Nigeria, Egipto o Rusia². La distribución de genotipos también es variable según la región del planeta, aunque de modo global el **genotipo 1** es el más frecuente, seguido del genotipo 3, 2, 4, 6 y 5. Es fundamental conocer el genotipo causante de la infección a la hora de iniciar un tratamiento antiviral, ya que la duración del tratamiento y el tipo de AAD recomendado puede variar según el genotipo implicado^{1,2}.

En España, se estimó en 2012 que en torno al 1,5% de la población tenía anticuerpos positivos frente al VHC, lo que equivaldría a 702.000 personas. De este grupo, se calculó que el 69% estaría infectado de modo crónico, lo que correspondería a 481.000 personas^{3,4}. Analizando a los pacientes con infección crónica por el VHC en España, se observó que la principal vía de contagio es la parenteral (58,7%); los pacientes infectados tienen una media de edad de 51 años siendo la mayoría varones (67,9%); el 19,1% está coinfectado por el VIH y el **genotipo** más frecuente es el **1** (66,9%) dividido en G1a (24,9%) y G1b (37,9%), seguido muy de lejos por el genotipo 3 (17,3%), genotipo 4 (11,4%) y genotipo 2 (2,8%)⁵.

El VHC puede causar tanto una infección aguda como crónica (Figura 1). La infección aguda, que se define como la presencia del VHC en sangre durante los 6 primeros meses tras adquirir la infección, suele ser asintomática. Aproximadamente entre un 15-45% eliminan el virus espontáneamente sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, 55-85% de los pacientes que se infectan por el VHC acaban desarrollando una infección crónica, definida como la presencia del VHC durante

6 meses o más tras adquirir la infección. Estudios observacionales demuestran que aproximadamente un 15-30% de los pacientes infectados crónicamente desarrollará una cirrosis hepática en un plazo de 20 años, con un riesgo de cáncer hepatocelular (CHC) en torno al 2-4% por año en el paciente cirrótico^{1,4}. Así pues, se estima que la mortalidad anual por enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C es de alrededor de 350.000 personas al año, siendo la causa más frecuente de trasplante hepático en nuestro medio^{6,7}.

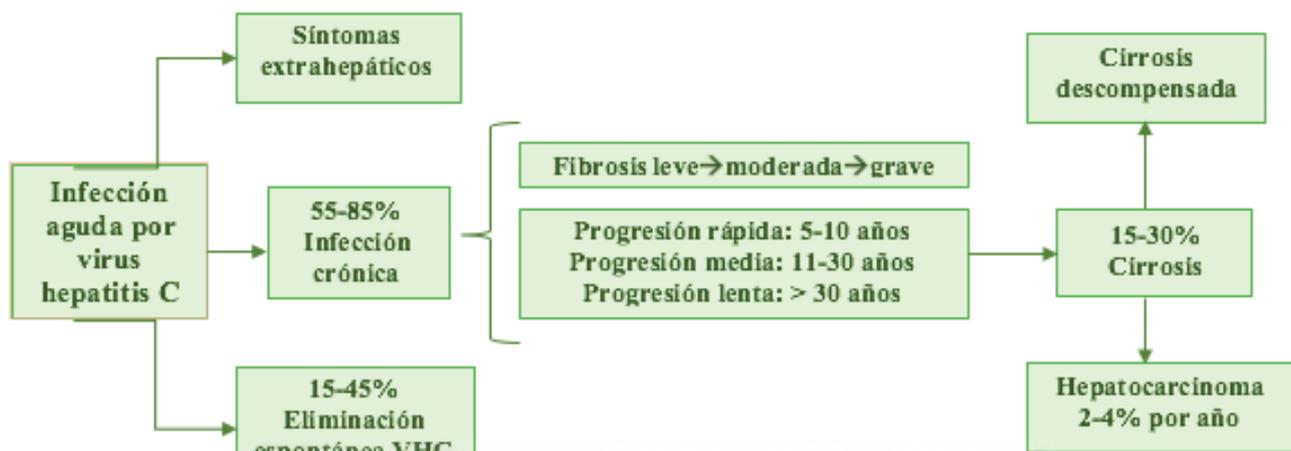


Figura 1. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C.

Dada su relevancia en términos de salud pública, el objetivo principal del tratamiento de la infección crónica por el VHC siempre ha intentado ser la curación de la misma. Dicha curación queda definida por la respuesta viral sostenida (RVS), es decir, la ausencia de RNA del VHC detectable en sangre a las 12 o 24 semanas tras finalizar el tratamiento. Actualmente se considera que la RVS a la semana 12 presenta una concordancia igual o superior al 99% con respecto a la RVS a la semana 24, según varios autores. La curación permite prevenir la cirrosis hepática y sus futuras descompensaciones, el hepatocarcinoma, las manifestaciones extrahepáticas y en última instancia la muerte, aunque en pacientes con cirrosis avanzada no elimina el riesgo de hepatocarcinoma de modo completo, por lo que será necesario seguimiento estrecho independientemente de la curación de la infección^{4,8}.

Sin embargo, no ha sido hasta estos últimos años cuando el tratamiento de la hepatitis C ha conseguido alcanzar tasas de curación elevadas, y ha sido gracias a la aparición de los nuevos fármacos antivirales de acción directa. Hasta 2011, únicamente estaba disponible como tratamiento el interferón alfa pegilado (PegIFN- α) y la ribavirina (RBV) durante 24 o 48 semanas, según las características del paciente. Estos fármacos conseguían RVS en torno al 40-50% en el genotipo 1⁹. En 2011 se aprobaron los primeros antivirales de acción directa, telaprevir (TPV) y boceprevir

(BOC), que actuaban como inhibidores de la proteasa viral NS3/4A. Se empleaban en combinación con PegIFN- α y RBV (triple terapia) para el tratamiento de la infección crónica por el genotipo 1, consiguiendo tasas de RVS superiores al tratamiento previo (65-75% en ensayos clínicos que descendían al 50-55% en la práctica clínica) pero con un perfil de seguridad desfavorable (debido a efectos adversos e interacciones farmacológicas), sobre todo en pacientes cirróticos. Por este motivo y gracias al desarrollo de nuevos tratamientos más efectivos y seguros, su uso ha ido decreciendo hasta desaparecer en los últimos años^{10,11}. Finalmente, durante 2014 y 2015 se aprobaron los nuevos AADs que llegan a conseguir tasas de RVS en torno al 80-95% con 12 o 24 semanas de tratamiento y con mejor perfil de seguridad en los distintos ensayos clínicos realizados^{4,13}. Dichos fármacos son:

- Inhibidores de la proteasa viral NS3/4A: simeprevir (SIM), paritaprevir (PTV), grazoprevir (GZR).
- Inhibidores de la polimerasa NS5B: sofosbuvir (SOF), dasabuvir (DSV).
- Inhibidores del complejo NS5A: ledipasvir (LDV), daclatasvir (DCV), ombitasvir (OBV), elbasvir (EBR), velpatasvir (VEL)^{12,13}.

La aparición de estos nuevos fármacos contra la hepatitis C, más eficaces, seguros y mejor tolerados que los previos, ha sido una revolución en el manejo de la enfermedad y un paso enorme hacia la curación de la misma a nivel mundial. Sin embargo, su implantación ha supuesto un reto para el sistema sanitario español haciendo necesaria la creación en 2015 del “Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud”. En este contexto, el plan reconoce la ausencia de información suficiente en la práctica clínica real en nuestro medio acerca de la efectividad y seguridad de estos fármacos, por lo que propone un seguimiento sistematizado de los tratamientos implantados para evaluar el grado de cumplimiento y los resultados de los mismos^{4,13}.

Por lo que, basándose en esta premisa, el objetivo de este estudio ha sido describir y analizar a los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC que han sido tratados con AADs en el área 1 de Salud de la región de Murcia para evaluar la efectividad de los mismos a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento (RVS), así como su perfil de seguridad. Como objetivo secundario se planteó el identificar los factores predictivos basales de respuesta al tratamiento.

HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual o general

El tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C con los nuevos antivirales de acción directa consigue tasas de RVS elevadas con un buen perfil de seguridad en la práctica clínica diaria.

Hipótesis operativa

Los nuevos antivirales de acción directa obtienen tasas de RVS superiores al 90% en pacientes con hepatitis crónica por VHC con un porcentaje de efectos adversos menor al 5% en el Área 1 de Salud de la Región de Murcia.



OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si el tratamiento de la hepatitis C crónica con los nuevos antivirales de acción directa en la población del Área 1 de salud de la Región de Murcia presenta una elevada tasa de RVS con buen perfil de seguridad.

Objetivos específicos

- Determinar la tasa de RVS en los pacientes con hepatitis C crónica tratados con los nuevos antivirales de acción directa en el Área 1 de la Región de Murcia.
- Determinar la tasa de efectos adversos en los pacientes con hepatitis C crónica tratados con los nuevos antivirales de acción directa en el Área 1 de la Región de Murcia.
- Estudiar las variables socio-demográficas y clínicas de los pacientes que se asocian con la RVS.



MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo de una muestra consecutiva de pacientes con hepatitis crónica por el virus C que han sido tratados con los nuevos AADs en nuestra área de salud desde la introducción de estos fármacos, en junio de 2015, hasta julio 2016. El listado total de pacientes fue aportado por el servicio de farmacia, quien controla los nuevos tratamientos aplicados en nuestro hospital, y de ese listado seleccionamos solamente aquellos pacientes con genotipo 1 por ser el más frecuente en nuestro medio.

Los datos necesarios para realizar el estudio se han obtenidos de la Base de Datos Clínicos usado por el Servicio Murciano de Salud (Selene® y Silicon®), tras la obtención del consentimiento por escrito del paciente.

Los AADs objeto del estudio fueron: sofosvubir (SFV), simeprevir (SMV), daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV), ombitasvir (OBV), paritaprevir (PTV) y dasabuvir (DSV), con o sin ribavirina (RBV). La efectividad del tratamiento se evaluó mediante la RVS en la semana 12 y la seguridad se valoró en función los efectos adversos que aparecen reflejados en los informes clínicos durante el tratamiento antiviral.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población de estudio es la perteneciente al Área de Salud 1 de la Región de Murcia (Murcia/Oeste) y que tiene al Hospital Clínico Universitario Virgen de La Arrixaca como referencia. Seleccionaremos de manera retrospectiva a los pacientes con hepatitis por VHC por el genotipo 1 que comienzan tratamiento con los nuevos AADs en el periodo definido (junio 2015-julio 2016) y que cumplan los criterios de inclusión.

- *Criterios de inclusión:*
 - Pacientes mayores de 18 años.
 - Pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica causada por el genotipo 1 (diagnóstico microbiológico).
 - Población perteneciente al Área 1 de salud del Servicio Murciano de Salud.

- Pacientes tratados con alguno de los nuevos AADs, siguiendo las indicaciones de la Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C, en el periodo de tiempo antes mencionado.
- *Criterios de exclusión:*
 - Imposibilidad de recuperar la historia clínica o datos insuficientes en la misma.
 - Suspensión del tratamiento antes de su finalización (abandono, fallecimiento).
 - Pacientes que no dan su consentimiento informado a participar en el presente estudio.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Los AADs que se consideraron en el estudio son: SFV, SMV, DCV, LDV, OBV, PTV y DSV, asociados o no a RBV. En relación con el tratamiento antiviral se registraron las siguientes variables:

- Respuesta viral sostenida (presencia de carga viral o RNA VHC negativa a las 12 semanas tras finalización del tratamiento): variable cualitativa, nominal, dicotómica (categoría: sí/no).
- Duración del tratamiento: variable cualitativa, nominal, multicotómica (categorías: 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas).
- Efectos adversos (reacciones adversas reflejadas en la historia clínica durante el tratamiento): variable cualitativa, nominal, dicotómica (categorías: sí/no).

Se recogieron además las siguientes variables:

- Edad: variable cuantitativa continua (expresada en años).
- Género: variable cualitativa, nominal, dicotómica (categorías: hombre/mujer).
- Coinfección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): variable cualitativa, nominal, dicotómica (categorías sí/no).
- Grado de fibrosis hepática previa al inicio del tratamiento: variable cualitativa, nominal, multicotómica (categorías: F0, F1, F2, F3, F4).
- Cirrosis: variable cualitativa, nominal, dicotómica (categorías sí/no).
- Hipertensión portal: variable cualitativa, nominal, dicotómica (categorías sí/no).
- Trasplante hepático: variable cualitativa, nominal, dicotómica (categorías sí/no).
- Tipo de paciente respecto a tratamiento previo: variable cualitativa, nominal, multicotómica (categorías: naive, recaedor, no respondedor, suspensión por efectos adversos).
- Child-pugh: variable cualitativa, nominal, multicotómica (categorías: A, B C).

ANÁLISIS DE DATOS

Para el manejo de datos y análisis estadístico se utilizarán el programa Excel® v15.27, el paquete SPSS® v24 y el Stata®.

Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se ha tenido en cuenta que aproximadamente menos del 10% de los pacientes tratados con los nuevos AADs no van a presentar una RVS según estudios previos. Por lo tanto, asumiendo un error absoluto ± 4 con un nivel de confianza $z_{\alpha-1} = 1,96$, el cálculo de la muestra es de 216 pacientes.

$$n = z_{\alpha-1}^2 \cdot 2 \cdot \pi(1-\pi) / \varepsilon^2$$

Análisis descriptivo

Se realizó una descripción de las características basales de la cohorte, mediante el empleo de las medidas habituales:

- Medidas de tendencia central y dispersión: variables cuantitativas.
 - Media y desviación estándar: para las variables continuas de distribución normal.
 - Mediana y rango: para las variables continuas de distribución no normal.
- Frecuencias absolutas y relativas (porcentajes): para variables cualitativas.

Análisis univariante

Estableceremos un nivel de confianza del 95% y aceptándose como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se realizó un análisis univariante para estudiar la relación entre la respuesta al tratamiento (RVS) y las distintas variables independientes de las que disponemos: genotipo, sexo, cirrosis, distintos tratamientos con AAD, trasplante hepático, hipertensión portal, tratamiento previo, duración del tratamiento, coinfección con VIH y carga viral al inicio del tratamiento.

Para este análisis se usó la chi-cuadrado cuando se trataba de comparación de dos variables cualitativas y la U de Mann-Whitney al comparar la CV al inicio del tratamiento (variable cuantitativa de distribución no normal) frente a RVS (variable cualitativa dicotómica).

Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para evaluar qué factores pueden ser predictivos de no respuesta al tratamiento con AADs.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones del estudio son aquellas que derivan del hecho de ser un estudio retrospectivo en el que la información debe buscarse a posteriori. Las limitaciones más importantes que he encontrado son:

- **Ausencia de datos suficientes en la historia clínica:** en algunos pacientes no se ha realizado un correcto registro en el sistema informático de sus datos respecto a su enfermedad y/o tratamiento antiviral (ausencia de genotipo, ausencia de RVS, ausencia de duración del tratamiento).
- **Ausencia de protocolo de actuación en la consulta de revisión del tratamiento antiviral:** esto afecta a la evaluación de los posibles efectos adversos, los cuales no quedan registrados porque no se pregunta sobre ellos o sobre las visitas a urgencias durante el tratamiento que pueden estar en relación con el mismo.
- **Realización de los informes por distintos médicos:** añade variabilidad interpersonal.
- **Modificaciones de los criterios de elastografía durante el periodo estudiado,** que puede hacer que algunos pacientes estén mal clasificados en su grupo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El uso de la información necesaria para la realización de este trabajo de investigación se encuentra sujeto al desarrollo legal contenido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Entre las medidas tomadas se encuentran la ausencia de carácter identificador directo de los pacientes.

El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Se solicita a los pacientes implicados permiso por escrito, mediante la firma voluntaria de un consentimiento informado, para acceder a su información clínica personal (anexo 1).



PLAN DE TRABAJO

Cronograma

1. Selección de pacientes: enero 2017.

El servicio de farmacia de nuestro hospital nos aporta el listado de pacientes que iniciaron tratamiento con los nuevos antivirales en nuestro centro desde su llegada hasta Julio de 2016, para poder obtener el resultado de finalización de tratamiento en todos ellos. Se solicita permiso al comité de ética para acceder a los datos de los pacientes seleccionados. Posteriormente, se solicita el consentimiento por escrito a los pacientes para la inclusión en dicho estudio.

2. Recogida de datos: enero - mayo 2017.

Los datos se recogerán retrospectivamente de la historia clínica electrónica (Selene®) y en papel, y luego se completará una base de datos en Excel® que incluya todas las variables del estudio, incluyendo una primera columna con un número identificativo aleatorio para cada paciente:

- **Características basales:** edad, sexo, VIH, cirrosis o no, grado de fibrosis, genotipo.
- **Carga viral:** antes y después del tratamiento.
- **Tratamiento aplicado y Duración del tratamiento.**
- **Efectos adversos.**

3. Análisis estadístico: mayo 2017.

Una vez se informatizan los datos en una plantilla de Excel, trabajaremos con el programa estadístico SPSS® y Stata® para su análisis.

4. Interpretación de los resultados y redacción del manuscrito que luego será presentado a la comisión evaluadora del TFM: junio 2017.

5. Presentación del Trabajo: julio 2017.

Distribución de tareas

El trabajo será realizado esencialmente por el investigador principal (Dra. Sánchez Martínez). Otros investigadores asociados (Dr. Ortega Sabater, Dra. García Marín) colaboran en la recogida de datos. El trabajo será supervisado por médicos especialistas responsables de la Unidad de Hepatología del Hospital General y Universitario de Alicante (Dr. Bellot García).

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 206 pacientes, que son aquellos tratados con los nuevos AADs y cuya hepatitis está causada por el genotipo 1 del virus C en nuestra área de salud. De este total, fueron excluidos 11 pacientes por ausencia de datos (9) o fallecimiento (2), quedando finalmente 195 pacientes.

A nivel demográfico, el 69,2% de la muestra son varones y puesto que la edad de la población sigue una distribución normal, definimos su media y desviación estándar en 54,7 +/- 11,2 años. Las características demográficas y clínicas que describo más adelante quedan resumidas en la tabla 1.

Se ha evaluado a pacientes infectados por el genotipo 1 del virus, de los cuales el 56,4% presentan el subgrupo 1a y el 43,6% el 1b. La carga viral al inicio del tratamiento no sigue una distribución normal, por lo que describimos una mediana de $1,7 \times 10^6$ UI/mL.

En cuanto al resto de características clínicas de la muestra, observamos que el 27,2% son cirróticos considerando la cirrosis como la presencia de F4 en una elastografía previa al inicio del tratamiento¹⁴. Dentro de los pacientes cirróticos, se calculó la escala Child-Pugh obteniéndose que la mayoría de los cirróticos (92,5%) se encuentran en la clase A (5-6 puntos), lo que supone que su enfermedad hepática está bien compensada y sin encontrar a ningún paciente en nuestra muestra en la clase C (cirrosis gravemente descompensada). Se evaluó la presencia de datos indirectos de hipertensión portal en la muestra, encontrando que un 15,4% los presentaban y siendo más prevalentes la esplenomegalia, varices esofágicas, dilatación de la vena porta en ecografía, gastropatía por hipertensión portal y ascitis¹⁵.

En relación con los antecedentes de los pacientes, se evaluó la presencia de trasplante hepático y coinfección por VIH previo al inicio del tratamiento. El 9,7% de los pacientes tratados presentaban antecedentes de trasplante hepático mientras que el 29,7% presentaba coinfección por el VIH. Finalmente, se registró si los pacientes habían recibido tratamiento previo y cuál había sido su respuesta a los mismos, encontrándose que el 59% de los pacientes eran naive (no tratamiento previo) y que del 61% con tratamiento previo, en la mayoría de los casos (31,3%) se suspendió por falta de respuesta y en porcentaje semejante (4,1% frente 5,6%) se retiró por efectos adversos o recidiva, respectivamente.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la cohorte

Variable	Resultado
Número de pacientes (n)	195
Edad (media en años+/-desviación estándar)	54,8 +/- 11,2
Carga viral al inicio del tratamiento (mediana)	1,7x10 ⁶
Sexo n (%)	
Hombres	135 (69,2%)
Mujeres	60 (30,8%)
Genotipo n (%)	
1a	110 (56,4%)
1b	85 (43,6%)
Grado de fibrosis n (%)	
F0	18 (9,2%)
F1	16 (8,2%)
F2	60 (30,8%)
F3	48 (24,6%)
F4	53 (27,2%)
Cirrosis n (%)	53 (27,2%)
Escala Child-Pugh n (%)	
A	49 (92,5%)
B	4 (7,5%)
C	0 (0%)
Hipertensión Portal n (%)	30 (15,4%)
Tratamiento previo n (%)	
Naive	115 (59%)
Recaedor	11 (5,6%)
No respondedor	61 (31,3%)
Suspensión por efectos adversos	8 (4,1%)
Trasplante hepático n (%)	19 (9,7%)
Coinfección VIH n (%)	58 (29,7%)

Nota: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La descripción del esquema del tratamiento descrito se resume en la tabla 2. La mayoría de pacientes se trataron durante 12 semanas (86,7%), mientras que solo el 12,3% lo hizo durante 24 semanas y el 1% durante 8 semanas. Las pautas de tratamiento recibidas en nuestra cohorte son:

- Sofosbuvir/ribavirina (1).
- Ledipasvir/sofosbuvir (136).
- Simeprevir/sofosbuvir (25).
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (2D) (1).
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (3D) (21)
- Daclatasvir/sofosbuvir (11).
- Ribavirina: en asociación con los anteriores en 35 de los pacientes estudiados.

Tabla 2. Descripción de los esquemas de tratamiento

Variable	Resultado
Duración del tratamiento (n, %)	
8 semanas	2 (1%)
12 semanas	169 (86,7%)
24 semanas	24 (12,3%)
Ribavirina (n, %)	
SI	35 (17,9%)
NO	160 (82,1%)
Tratamiento (n, %)	
Ledipasvir/Sofosbuvir	136 (69,7%)
Simeprevir/Sofosbuvir	25 (12,8%)
Sofosbuvir/Ribavirina	1 (0,5%)
Daclatasvir/Sofosbuvir	11 (5,6%)
2D	1 (0,5%)
3D	21 (10,8%)

Nota: 2D: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 3D: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir.

Para el análisis de efectividad del tratamiento se considera como respuesta viral sostenida la presencia de una carga viral indetectable en la semana 12 tras finalizar el tratamiento. De los 195 pacientes incluidos en el estudio y seguidos durante y tras la finalización del tratamiento, 186 (95,4%) consiguieron la respuesta viral sostenida, mientras que 9 (4,6%) pacientes fracasaron (tabla 3).

Tabla 3. Respuesta viral sostenida en la cohorte total

Respuesta Viral Sostenida	n (%)
Si	186/195 (95,4%)
No	9/195 (4,6%)

Se compara la presencia respuesta viral sostenida a la semana 12 tras finalización del tratamiento en los distintos subgrupos estudiados de modo descriptivo, y sobre esos datos se realiza un análisis univariante para buscar diferencias significativas en la presencia curación en los distintos subgrupos. Los resultados se explican a continuación y quedan resumidos en la tabla 4.

De las variables cuantitativas, se analiza la presencia de RVS según la carga viral (CV) al inicio del tratamiento, mediante la U de Mann-Whitney por seguir una distribución no normal, y se encuentra que la carga viral es más alta en los pacientes que no se curan (no RVS) pero sin hallar diferencias estadísticamente significativas en este hecho ($p=0,604$).

Por otro lado, se analiza la presencia de RVS en función de las otras variables cualitativas mediante el test estadístico chi cuadrado. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la presencia de RVS y el genotipo, sexo, coinfección con VIH, presencia de cirrosis o hipertensión portal, duración del tratamiento y tratamiento previo.

Por el contrario, obtenemos diferencias significativas en la RVS según el tratamiento con los nuevos AAD recibido (tabla 5). Así vemos que aquellos pacientes tratados con **simeprevir/sofosbuvir** tienen una tasa de curación (RVS) **significativamente menor** que aquellos tratados con Ledipasvir/Sofosbuvir y 3D. Profundizando en el análisis se compara la presencia de cirrosis en aquellos tratados con simeprevir/sofosbuvir por si fuera la causa de su menor tasa de curación, sin encontrar diferencias significativas ($p=0,051$) en el número de cirróticos tratados con ambos fármacos. También se encuentra que la tasa de curación en el subgrupo de **pacientes trasplantados** es **significativamente menor**. Dentro de los trasplantados, se compara a aquellos tratados con Ledipasvir/Sofosbuvir y con Simeprevir/sofosbuvir por si hubiera un porcentaje mayor de trasplantados tratados con el segundo régimen, sin hallar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4. Resultados del análisis univariante

Variable	RVS (n, %)	OR (IC 95%)	P
Sexo			
Hombre	129/135 (95,5%)	0,884 (0,213 – 3,658)	0,864
Mujer	57/60 (95%)		
Genotipo			
1a	105/110 (95,4%)	0,964 (0,251 – 3,706)	0,958
1b	81/85 (95,2%)		
VIH			
Si	56/58 (96,6%)	1,508 (0,304 – 7,486)	0,613
No	130/137 (94,9%)		
Trasplante hepático			
Si	15/19 (78,9%)	9,090 (2,21 - 37)	0,000
No	171/176 (97,2%)		
Cirrosis			
Si	49/53 (92,5%)	0,447 (0,115 – 1,733)	0,233
No	137/142 (96,5%)		
Hipertensión portal			
Si	27/30 (90%)	0,340 (0,080 – 1,440)	0,126
No	159/165 (96,3%)		
Tratamiento previo			
Naive	110/115 (95,7%)	-	0,638
Efectos adversos	7/8 (87,5%)		
No respondedor	58/61 (95,1%)		
Recaída	11/11 (100%)		
Tratamiento			
Ledipasvir/sofosbuvir	133/136 (97,8%)	-	0,005
Sofosbuvir/simeprevir	20/25 (80%)		
2D	1/1 (100%)		
3D	21/21 (100%)		
Sofosbuvir/Daclatasvir	10/11 (90,9%)		
Sofosbuvir/Ribavirina	1/1 (100%)		
Duración tratamiento			
8 semanas	1/1 (100%)	-	0,146
12 semanas	163/169 (96,4%)		
24 semanas	21/24 (87,5%)		

Nota: RVS: respuesta viral sostenida. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
 2D: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 3D: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir.
 P: chi cuadrado

Tabla 5. Comparación de RVS según régimen de tratamiento

Tratamiento	RVS (n, %)	OR (IC 95%)	p
Sofosbuvir/Simeprevir	20/25 (80%)	11,1 (2,457 - 50)	0,000
Sofosbuvir/Ledipasvir	133/136 (97,8%)		
Sofosbuvir/Simeprevir	20/25 (80%)	2,05 (1,498 – 2,81)	0,030
3D	21/21 (100%)		
Sofosbuvir/Simeprevir	20/5 (80%)	2,500 (0,256 – 24,375)	0,418
Sofosbuvir/Daclatasvir	10/11 (90,9%)		
Sofosbuvir/Daclatasvir	10/11 (90,9%)	0,226 (0,021 – 2,371)	0,177
Sofosbuvir/Ledipasvir	133/136 (93%)		

Nota: RVS: respuesta viral sostenida. 3D: 3D: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir
OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. p: chi cuadrado.

Finalmente, se realiza un análisis multivariante mediante regresión logística para determinar la contribución de los distintos factores antes estudiados de modo univariante en la obtención de la RVS (tabla 6). Así pues, se confirma que tanto el tratamiento con **sofosbuvir/simeprevir** como el **trasplante hepático** son factores predictivos de no respuesta en nuestra cohorte con una OR de 20 y del 16, respectivamente. En cuanto a la cirrosis, se confirma que no hay diferencias en la respuesta.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, valorada en base a los efectos adversos registrados durante el seguimiento, 12 pacientes (6,2%) presentaron un total de 19 eventos adversos. Ninguno de los pacientes seguidos abandonó el tratamiento por toxicidad grave.

La frecuencia absoluta y relativa de estos efectos adversos por órganos y aparatos se resumen en la tabla 7 y se exponen detalladamente a continuación:

- Efectos adversos gastrointestinales: dolor abdominal (1), diarrea (1).
- Efectos adversos neurológicos: cefalea (3), insomnio (1).
- Efectos adversos hematológicos: anemia (3).
- Efectos adversos respiratorios: tos (3).
- Efectos adversos dermatológicos: edemas parpebrales (1), herpes nasal (1).
- Efectos adversos inespecíficos: astenia (3), mareo (1), disgeusia (1).

Tabla 6. Análisis multivariante.

RVS	OR	IC 95%	p
Trasplante hepático	16,50	1,93 - 141,43	0,011
Hipertensión portal	2,71	0,25 - 29,74	0,414
VIH	6,50	0,48 - 88,33	0,159
Cirrosis	3,66	0,32 - 42,37	0,298
Carga viral al inicio	1	0,99 - 1	0,265
Sofosbuvir/Simeprevir	20,34	2,09 - 197,68	0,009
Sofosbuvir/Daclatasvir	3,63	0,171 - 76,99	0,407
2D	1	-	-
3D	1	-	-
Sofosbuvir/Ribavirina	1	-	-

Nota: RVS: repuesta viral sostenida. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
 2D: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 3D: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir. OR: odds ratio.
 IC: intervalo de confianza. p: análisis multivariante mediante regresión logística.

Tabla 7. Relación de efectos adversos según órgano y aparato.

Efectos adversos	n	%
Gastrointestinales	2	10,5
Neurológicos	4	21,1
Hematológicos	3	15,8
Respiratorios	3	15,8
Dermatológicos	2	10,5
Inespecíficos	5	26,3
TOTAL	19	100

CONCLUSIONES

En este estudio obtenemos unos resultados de efectividad que reflejan una alta tasa de curación (95,4%), lo que se encuentra en consonancia con los datos de eficacia de los ensayos clínicos realizados para el grupo de pacientes con genotipo 1¹³.

Tras el análisis exhaustivo de nuestra cohorte, se puede concluir que en los pacientes con genotipo 1 de nuestra área de salud el régimen de tratamiento sofosbuvir/simeprevir tiene una eficacia menor en comparación con Ledipasvir/sofosbuvir y la combinación 3D, sin objetivar diferencias al compararlo con sofosbuvir/daclatasvir. Con el resto de regímenes no se ha comparado por ser subgrupos con un tamaño demasiado pequeño. Además, los pacientes trasplantados hepáticos presentan una menor tasa de curación. Estos resultados se obtienen en el análisis univariante y se repiten cuando realizamos el análisis multivariante e introducimos en el modelo las variables que se asocian con la falta de respuesta: cirrosis, VIH, HTP, carga viral al inicio del tratamiento, trasplante y tipo de tratamiento.

En conclusión, el tratamiento con **sofosbuvir/simeprevir** y el **trasplante hepático** se asocian con un mayor riesgo de no curación (RVS) con una OR de 16 y 20, respectivamente mientras que la cirrosis o coinfección con VIH no se correlaciona con una peor respuesta al tratamiento.

La menor eficacia de la combinación de sofosbuvir y simeprevir en comparación con otros regímenes terapéuticos es un hecho que concuerda con otros estudios, en los que la tasa de curación en población cirrótica es de alrededor el 83%¹⁶. En este contexto, y ya que en las guías clínicas de manejo de la hepatitis C el tratamiento con simeprevir/sofosbuvir en pacientes cirróticos con genotipo 1 aparece como una alternativa final, hemos estudiado la posibilidad de que la proporción de cirróticos tratados con este régimen en nuestra cohorte fuera mayor, sin encontrar diferencias significativas en el número de cirróticos tratados con las distintas pautas de tratamiento.

En relación a los pacientes trasplantados, los resultados obtenidos deben ser tomados con cautela ya que el número de pacientes trasplantados de nuestra cohorte (n=19) no es muy grande y pueden existir sesgos que justifiquen las diferencias observadas en cuanto a la tasa de RVS. Nuestro hospital es el centro trasplantador de referencia de nuestra Región, por lo que debemos continuar analizando la respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes, intentado conseguir tamaños muestrales mayores, para obtener conclusiones más precisas.

El hecho de no encontrar diferencias en cuanto a la RVS en pacientes con cirrosis puede explicarse porque en nuestra población de estudio no había ningún paciente Child C, siendo la gran mayoría pacientes cirróticos compensados Child A. Es un hecho conocido y demostrado por varios estudios que la RVS es menor en aquellos pacientes con cirrosis y mala función hepática (Child B o C).

En cuanto a la seguridad, la incidencia de efectos adversos descritos en nuestra serie de pacientes es muy baja ya que solo 12 de los 195 pacientes los refieren, describiéndose en total 19 eventos. Nuestros pacientes describen efectos adversos que podemos considerar leves y que se encuentran entre los más frecuentes que se describen en el prospecto de estos nuevos antivirales de acción directa (astenia, cefalea, insomnio).

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar que se trata de un estudio retrospectivo por lo que no siempre se dispone de toda la información necesaria para el correcto análisis de los datos. Así pues, los datos sobre los efectos adversos se obtuvieron usando la información incluida en la historia clínica pudiendo no estar reflejados todos, lo que puede suponer un sesgo. Además, partimos de una cohorte pequeña por lo que convendría aumentar el tamaño muestral para el análisis como así sugiere el cálculo de la muestra realizado.

Sin embargo, pese a las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, este estudio muestra la realidad de la práctica clínica habitual y esto resulta fundamental ya que nos encontramos en un momento de grandes cambios en el tratamiento de la infección crónica por el VHC. De este modo, cuanta más información se tenga acerca de la efectividad y seguridad de estos fármacos en la población real, más sencillo nos será ajustar los distintos tratamientos de los que disponemos al perfil de paciente, y así conseguir el mayor beneficio tanto para él como para el sistema sanitario.

Del mismo modo, al tratarse de fármacos no utilizados con anterioridad debemos hacer un seguimiento de posibles efectos adversos a largo plazo en estos pacientes y no solo de los efectos adversos inmediatos durante el tratamiento. Por ejemplo, recientes estudios hablan de un inesperado aumento de la incidencia de hepatocarcinoma en pacientes tratados con los nuevos AADs, por lo que resultará fundamental el correcto seguimiento de los pacientes tratados con estos fármacos para sacar conclusiones en el futuro¹⁷.

En conclusión, los nuevos AAD se presentan en nuestra área de salud como una terapia muy efectiva y con un buen perfil de seguridad para los pacientes infectados de modo crónico con el genotipo 1 del virus de la hepatitis C. Sin embargo, no debemos olvidar que estamos asistiendo a cambios continuos en el tratamiento de la infección crónica del virus c con la aparición de nuevos fármacos con cierta frecuencia. Así pues, en las nuevas guías de práctica clínica ya aparece el elbasvir/grazoprevir como primera línea de tratamiento tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos con genotipo 1, pero en nuestra cohorte no se incluye porque cuando ellos iniciaron su tratamiento dicho fármaco aún no estaba disponible en el mercado. Este es un ejemplo del gran ritmo de actualización del tratamiento de esta enfermedad y la necesidad de continuar con la monitorización y análisis de la efectividad terapéutica y los resultados de salud en los pacientes tratados, como recomienda en su línea estratégica 3 el plan estratégico de abordaje del virus c creado por el Sistema Nacional de Salud (SNS)^{4, 13}.



BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection: Update version. World Health Organization; 2016.
2. Gower, C. Estes, S. Blach, K. Razavi-Shearer, H. Razavi. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014; 61: 45–57.
3. P. Bruggmann, T. Berg, A. L. H. Øvrehus, C. Moreno, C. E. Brandao Mello, F. Roudot-Thoraval et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J. Viral Hepat.* 2014; 21 (1): 5–33.
4. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 26 de marzo de 2015. Disponible en https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/.../plan_estrategico_hepatitis_C.pdf.
5. A. Aguilera, D. Navarro, F. Rodríguez, I. Viciano, A.M Martínez-Sapiña, M.J Rodríguez et al. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the 2000-2015 period (The GEHEP 005 study). *J. Viral Hepat.* 2017.
6. K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A.D. Flaxman, S.T. Wiersma. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57:1333-1342.
7. Barrajón Pérez L, Soler Company E, Lorente Fernández L, Pérez Pons Jc. Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. *Rev. OFIL* 2016; 26 (4): 243-250.
8. J.M Pawlotsky, A. Aghemo, D. Back, G. Dusheiko, X. Forns, F. Negro et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017; 66: 153-194.
9. A. Craxi, J.M Pawlotsky, H. Wedemeyer, K. Bjoro, R. Flisiak, X. Forns et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55: 245-264.

10. C. Hézode, H. Fontaine, C. Dorival, D. Larrey, F. Zoulim, V. Canva et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol.* 2013; 59: 434-441.
11. J. C. Price, R.C. Murphy, V.A. Shvachko, M. Pat Pauly, M. M. Manos. Effectiveness of Telaprevir and Boceprevir Triple Therapy for Patients with Hepatitis C Virus Infection in a Large Integrated Care Setting. *Dig Dis Sci.* 2014; 59 (12): 3043–3052.
12. Götte M, Feld J.J. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights. *Nat Publ Gr.* 2016;13(6):338-351.
13. Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C 2016.
14. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, Glud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; Issue 1.
15. Vanesa Bernal, Jaume Bosch. Cirrosis hepática. En: Montoro, MA.; García Pagán, JC. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª ed. España: Jarpyo Editores; 2012. 867-892.
16. Eric Lawitz, Gary Matusow, Edwin DeJesus, Eric M. Yoshida, Franco Felizarta, Reem Ghalib et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Cirrhosis: A Phase 3 Study (OPTIMIST-2). *Hepatology.* 2016; 64: 360-369.
17. Reig M, Boix L, Bruix J. The impact of direct antiviral agents on the development and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017; 37 (Suppl.1): 136-139.

ANEXOS

Anexo I. Consentimiento Informado para el uso de información médica protegida.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO DE INFORMACIÓN MÉDICA PROTEGIDA

Título del estudio:

Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa (AADs) frente a la hepatitis C genotipo 1 en una cohorte en vida real.

Objetivo de la investigación:

Describir la eficacia y perfil de seguridad en la práctica clínica real de los nuevos antivirales de acción directa empleados en pacientes infectados de modo crónico por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C.

Con propósitos puramente académicos y científicos, solicitamos hacer uso de su información médica protegida para un estudio de investigación. Su atención médica no cambiará de manera alguna si dice que no.

Por lo anterior, declaro que he comprendido y asumido toda la información que se me ha proporcionado y mis dudas han sido solucionadas. Por lo tanto, doy mi autorización para la utilización de mi información médica con tales fines.

Datos del paciente o representante legal:

Nombre:

Apellidos:

DNI:

Domicilio:

Teléfono:

Fecha:

Firma:

Datos del investigador principal:

Nombre:

Firma: