

## Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica

### *Effectiveness of second-generation direct-acting antivirals in chronic hepatitis C*

doi.org/10.23938/ASSN.0006

R. Juanbeltz<sup>1,2,3</sup>, J.M. Zozaya<sup>3,4</sup>, J. Repáraz<sup>3,5</sup>, J. Castilla<sup>2,3,6</sup>, M.T. Sarobe<sup>3</sup>, J.I. Úriz Otano<sup>3,4</sup>, M. Gracia Ruiz de Alda<sup>3,5</sup>, R. San Miguel<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Los antivirales de acción directa de segunda generación (AAD) han demostrado porcentajes elevados de respuesta viral sostenida (RVS) en el tratamiento de la hepatitis C crónica en ensayos clínicos. Este estudio tiene como objetivo estimar la efectividad de los AAD en el tratamiento de esta enfermedad.

**Material y métodos.** Se estudiaron pacientes mono infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y coinfectados por VHC y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que iniciaron tratamientos libres de interferón con AAD durante 2015. La RVS se definió como una carga viral indetectable a las 12 semanas de finalizar el tratamiento, y fue el indicador principal de efectividad.

**Resultados.** Se incluyeron 293 pacientes, 52 (17,7%) coinfectados por VIH. Los genotipos VHC más prevalentes fueron el 1b en mono infectados (41,5%) y 1a en coinfectados (40,4%). La proporción de cirróticos fue superior en la población coinfectada (69,2% vs 41,1%;  $p < 0,0001$ ), en su mayoría Child-Pugh A. La cifra global de RVS fue del 96,9% (284/293) en un análisis por intención de tratar (IC 95%: 94,9-98,9), siendo 4 los pacientes con fracaso virológico. Tanto pacientes naïve como pretratados tuvieron RVS superior al 95%, y en la mayoría de subgrupos establecidos según la presencia o no de cirrosis, la coinfección VIH y el genotipo, la efectividad se situó próxima o por encima del 90%.

**Conclusiones.** Los AAD presentan una efectividad elevada, igual o superior a la descrita en los ensayos clínicos, e incluso en subpoblaciones difíciles de tratar.

**Palabras clave:** Hepatitis C crónica. VIH. Agentes antivirales. Efectividad terapéutica. Práctica clínica.

An. Sist. Sanit. Navar. 2017; 40 (1): 57-66

1. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
2. CIBER Epidemiología y Salud Pública.
3. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra-IdiSNA. Pamplona.
4. Unidad de Hepatología. Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
5. Sección de Enfermedades Infecciosas. Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
6. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona.

Recepción: 27/10/2016

Aceptación provisional: 27/12/2016

Aceptación definitiva: 16/02/2016

#### ABSTRACT

**Background.** Second-generation direct-acting antivirals (DAA) have shown high sustained virologic response (SVR) for the treatment of chronic hepatitis C in clinical trials. The objective of this study is to estimate DAA effectiveness in treatment of this disease.

**Methods.** Hepatitis C virus (HCV) mono infected patients and HCV-human immunodeficiency virus (HIV) coinfecting patients who started interferon-free DAA based regimens during 2015 were included. The primary effectiveness outcome was SVR, defined as an undetectable viral load 12 weeks after the end of treatment.

**Results.** A total of 293 patients were enrolled, and 52 (17.7%) were HIV coinfecting. HCV 1b genotype was the most prevalent in mono infected patients (41.5%) and 1a in HIV coinfecting patients (40.4%). The proportion of cirrhosis was higher among HIV coinfecting patients (69.2% vs 41.1%;  $p < 0.0001$ ), mostly Child-Pugh A. SVR was achieved by 96.9% of patients (284/293), in an intention-to-treat analysis (CI 95%: 94.9-98.9), in which just 4 people had virologic failure. Both naïve and pretreated patients had SVR higher than 95%, and in most of subgroups, according to the presence of cirrhosis, HIV coinfection and HVC genotype, effectiveness rates were near or above 90%.

**Conclusions.** DAA are highly effective, with similar or higher rates of SVR than that found in clinical trials, and even among difficult to treat populations.

**Keywords:** Chronic hepatitis C. HIV. Antiviral agents. Treatment outcome. Clinical practice pattern.

#### Correspondencia:

Regina Juanbeltz Zurbano  
Servicio de Farmacia  
Complejo Hospitalario de Navarra  
C/Iruñlarrea 3  
31008 Pamplona  
E-mail: regina.juanbeltz.zurbano@navarra.es

**Financiación:** Este estudio forma parte del proyecto EIPT-VHC financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través del Plan Estratégico de la Hepatitis C.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en su fase aguda es asintomática en la mayoría de los casos y en el 55-85% de los pacientes progresa hacia la inflamación crónica y fibrosis hepática. La progresión de la fibrosis se ve acelerada en hombres, en personas mayores de 50 años, en consumidores de alcohol, y en coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis B<sup>1</sup>. Aproximadamente un 15-30% de estos pacientes, tras 20-30 años, desarrollan cirrosis con un riesgo anual de carcinoma hepatocelular del 1-4%<sup>2</sup>.

La infección crónica por el VHC es la principal causa de enfermedad hepática crónica y de indicación de trasplante hepático en Europa Occidental y América del Norte<sup>1,3</sup>. En España se estima una prevalencia en torno a 472.000 afectados<sup>4</sup>, aunque dicha cifra se basa en estudios seroepidemiológicos antiguos. La infección por el VHC supone una carga importante de enfermedad para el sistema sanitario y la sociedad, constituyendo un problema de salud pública de primera magnitud<sup>5</sup>.

Se conocen 7 genotipos del VHC con diferentes subtipos, siendo el genotipo 1 el más frecuente en España (70%; 44% subtipo 1b y 26% subtipo 1a), y le siguen el genotipo 3 (20%), el 4 (8%) y el 2 (3%), con una presencia anecdótica del resto<sup>6</sup>. De acuerdo con la evidencia disponible, la progresión de la infección es similar para todos los genotipos salvo para el genotipo 3, que lleva asociado un mayor grado de esteatosis y parece progresar algo más rápido<sup>7</sup>. El genotipo, además de otros factores, como la respuesta a tratamientos previos o el grado de fibrosis hepática, tiene una gran importancia en la elección del tratamiento y la respuesta al mismo<sup>8</sup>.

Hasta 2011 los tratamientos disponibles se basaban en la combinación de peg-interferón (pIFN) y rivabirina (RBV), pero la limitada eficacia de este tratamiento, su duración y los frecuentes efectos secundarios, algunos graves, limitaron su indicación<sup>9</sup>. La llegada en 2011 de los antivirales de acción directa (AAD) de primera generación supuso una mejora en términos de respuesta

viral sostenida (RVS)<sup>10,11</sup>. Sin embargo, sus efectos secundarios especialmente graves en pacientes con enfermedad hepática avanzada, su indicación exclusivamente en genotipo 1, el elevado coste y la inminente llegada de nuevos tratamientos, limitaron también su uso en la práctica clínica<sup>12</sup>. Los AAD de segunda generación han cambiado de forma radical el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, obteniéndose en algunas subpoblaciones de pacientes tasas de RVS superiores al 90%, todo ello con una menor duración de los tratamientos y una óptima tolerancia<sup>13</sup>. Estos avances conllevaron una elevada demanda de tratamiento por parte de los pacientes, lo que motivó la aprobación en España, en marzo de 2015, del "Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud"<sup>14</sup>, con el fin de consensuar criterios para priorizar el acceso de los pacientes al tratamiento y negociar mejores precios.

El objetivo de este estudio es estimar la efectividad de los AAD de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño y población de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, en el que fueron incluidos pacientes adultos diagnosticados de hepatitis C crónica que iniciaron tratamiento con AAD de segunda generación entre enero y diciembre de 2015, en el Complejo hospitalario de Navarra. Se incluyeron tanto pacientes mono infectados por VHC como coinfectados por VHC y VIH, y se excluyeron aquellos tratados con regímenes basados en interferón.

### Variables estudiadas

Los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión fueron identificados a través de las fichas de indicación y seguimiento terapéutico de AAD registradas en la historia clínica informatizada. Se anali-

zaron variables sociodemográficas (sexo y edad), el genotipo del VHC responsable de la infección, la existencia o no de coinfección por VIH, el tipo de paciente (naïve o pretratado) y la carga viral (CV). La CV se obtuvo en situación basal pre-tratamiento, a las 4 semanas de tratamiento, al finalizar el mismo y 12 semanas post-tratamiento (CV post-12), medida como niveles séricos de ARN del VHC en UI/ml, mediante el equipo Cobas 6800/8800 System® (Roche). El estadio de la enfermedad hepática se estableció por biopsia y/o elastografía (Fibroscan®), clasificando la fibrosis de acuerdo a la escala METAVIR<sup>14</sup>, de F0 a F4, indicando F0 la ausencia de fibrosis y F4 cirrosis. Los puntos de corte de la elastografía fueron  $\geq 7,5$  kPa para F2  $>9,5$  kPa para F3 (fibrosis avanzada) y  $\geq 12,5$  kPa para F4 (cirrosis). La escala Child-Pugh se empleó para clasificar a los pacientes cirróticos<sup>15</sup>.

Respecto al régimen terapéutico empleado, se analizaron las siguientes variables: tipo de combinación de AAD de segunda generación, uso o no de RBV y duración del tratamiento.

### Evaluación de la efectividad

La negativización de la CV en la semana 4 se definió como respuesta virológica rápida (RVR), y se consideró respuesta viral sostenida cuando la CV era indetectable a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento, de acuerdo con lo recogido en las Guías de Práctica Clínica<sup>8</sup>. La presencia de viremia positiva a las 12 semanas de finalizar el tratamiento se consideró fracaso virológico. Se determinó el porcentaje de pacientes que alcanzaron RVS según diferentes subgrupos: mono infectados o coinfectados, naïve o pretratados, genotipo viral, grado de fibrosis hepática y régimen terapéutico recibido.

### Análisis estadístico

Los datos se presentan como medias y rango o medianas y rango intercuartílico para variables cuantitativas, así como

frecuencias y proporciones (%) para variables cualitativas. Se empleó la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para comparar las características de los pacientes mono infectados y coinfectados, el uso de RBV o la duración del tratamiento en los grupos cirróticos y no cirróticos y los tratamientos empleados según la presencia o no de cirrosis y de coinfección por VIH. El porcentaje de pacientes con RVS y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon para los subgrupos estudiados.

### Aspectos éticos

El estudio recibió informe favorable del Comité Ético de Investigación con medicamentos de la Comunidad Foral de Navarra y se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki de 1975 (revisión de Fortaleza, Brasil, octubre de 2013).

## RESULTADOS

### Pacientes y regímenes terapéuticos

Se incluyeron en el análisis los 293 pacientes adultos diagnosticados de hepatitis C crónica y tratados con AAD de segunda generación. De ellos, 52 (17,7%) estaban coinfectados por el VIH. Las características demográficas se describen en la tabla 1 y fueron similares en mono infectados y coinfectados. Respecto a las características clínicas, la mayoría de pacientes estaban infectados por el genotipo 1 (69,6%), siendo más prevalente el subtipo 1b en los pacientes mono infectados y el subtipo 1a en los coinfectados. Otra diferencia entre estas dos subpoblaciones de pacientes fue la proporción del genotipo 3 (20,1%), siendo mayor en los coinfectados (36,5% *vs* 16,6%;  $p < 0,001$ ). El 66,9% de los pacientes tenía una fibrosis avanzada (F3-F4), siendo el 46,1% cirróticos, en su mayoría Child-Pugh A. La proporción de pacientes cirróticos fue mayor en el grupo de pacientes coinfectados por VIH (69,2% *vs* 41,1% en mono infectados;  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 1.** Características basales demográficas y clínicas de los pacientes

Características	Total n=293	Monoinfectados n=241	Coinfectados n=52	p valor <sup>a</sup>
Edad en años, media (rango)	53 (27-80)	53 (27-80)	51 (38-58)	-
Sexo, n (%)				0,76
Hombres	208 (71,0)	172 (71,4)	36 (69,2)	
Mujeres	85 (29,0)	69 (28,6)	16 (30,8)	
Genotipo del virus de la hepatitis C, n (%)				<0,001
1a	91 (31,1)	70 (29,0)	21 (40,4)	
1b	107 (36,5)	100 (41,5)	7 (13,5)	
1 sin subtipo	6 (2,0)	6 (2,5)	0 (0,0)	
2	3 (1,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	
3	59 (20,1)	40 (16,6)	19 (36,5)	
4	27 (9,2)	22 (9,1)	5 (9,6)	
Tratamiento previo hepatitis C, n (%)				0,13
Naïve	176 (60,1)	145 (60,2)	31 (59,6)	
Fracaso virológico previo	100 (34,1)	85 (35,3)	15 (28,8)	
Suspensión por reacción adversa	17 (5,8)	11 (4,6)	6 (11,5)	
ARN VHC (10 <sup>6</sup> UI/mL), mediana (IQR)	2,0 (0,8-4,7)	2,0 (0,7-4,6)	2,3 (1,0-5,5)	
Grado de fibrosis hepática, n (%)				<0,0001
F0-F1	31 (10,6)	31 (12,9)	0 (0,0)	
F2	66 (22,5)	62 (25,7)	4 (7,7)	
F3	61 (20,8)	49 (20,3)	12 (23,1)	
F4	135 (46,1)	99 (41,1)	36 (69,2)	
- Child-Pugh A	123 (91,1)	93 (93,9)	30 (83,3)	
- Child-Pugh B	12 (8,9)	6 (6,1)	6 (16,7)	
- Child-Pugh C	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fibroscan <sup>b</sup>				
Mediana, kPa (IQR)	11,6 (8,4-20,2)	10,4 (7,8-17,2)	19,0 (11,0-36,0)	
≥ 40 kPa, n (%)	25 (9,5)	14 (6,6)	11 (21,2)	

<sup>a</sup>p valor para coinfectados vs monoinfectados en el estudio global de subgrupos.

<sup>b</sup>Dato disponible en 264 pacientes (212 pacientes monoinfectados y 52 coinfectados).

El régimen terapéutico más empleado fue ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OPr)+/-dasabuvir (DSV)+/-RBV (39,6%), seguido de sofosbuvir (SOF)+daclatasvir (DCV)+/-RBV (23,9%), tal y como se muestra en la tabla 2. Una cuarta parte de los pacientes cirróticos se trató con SOF/ledipasvir (LDV)+/-RBV, mientras que esta combinación se indicó en el 14% de los pacientes no cirróticos ( $p<0,0001$ ). Comparando los tratamientos en los pacientes coinfectados y monoinfectados, la combinación SOF+DCV+/-RBV fue más frecuente en los coinfectados (46,2% vs 19,1%,  $p<0,0001$ ), mientras que OPr+/-DSV+/-RBV y SOF/LDV+/-RBV se utilizaron más en los pacientes monoinfectados (43,6% vs 21,2%,

$p<0,0001$  y 20,3% vs 13,5%,  $p<0,0001$ , respectivamente).

Todas las combinaciones de antivirales se pudieron acompañar o no de RBV, fármaco que se asoció siempre a SOF para el tratamiento del genotipo 2. Globalmente, se empleó RBV en el 61,1% de los tratamientos con AAD, incorporándose principalmente a la combinación SOF+SMV (33/48; 68,8%), seguido de SOF+DCV (46/70; 65,7%), OPr+/-DSV (72/116; 62,1%) y SOF/LDV (27/56; 48,2%). El uso de RBV y la prolongación del tratamiento a más de 12 semanas fue más frecuente en los pacientes cirróticos respecto a los no cirróticos (uso RBV 81,5% vs 43,7%,  $p<0,0001$  y duración de más de 12 semanas en el 63,0% vs 5,1%,  $p<0,0001$ ).

**Tabla 2.** Combinaciones de antivirales empleadas y respuesta viral sostenida según tratamiento en pacientes mono infectados por VHC y coinfectados VHC-VIH

Régimen terapéutico <sup>a</sup>	Pacientes n (%)	RVS		p valor <sup>c</sup>
		Mono infectados RVS/nº total <sup>b</sup> (%)	Coinfectados RVS/nº total <sup>b</sup> (%)	
OPr + / - DSV	116 (39,6)	104/105 (99,0)	11/11 (100)	0,983
SOF + DCV	70 (23,9)	45/46 (97,8)	23/24 (95,8)	0,954
SOF / LDV	56 (19,1)	45/49 (91,8)	6/7 (85,7)	0,907
SOF + SMV	48 (16,4)	38/38 (100)	10/10 (100)	1,000
SOF + RBV	3 (1,0)	2/3 (66,7)	0/0	No disponible
<b>Total</b>	<b>293 (100)</b>	<b>234/241 (97,1)</b>	<b>50/52 (96,2)</b>	<b>0,964</b>

<sup>a</sup>Las combinaciones de dos antivirales de acción directa pudieron llevar asociada ribavirina.

<sup>b</sup>nº total: número total de pacientes en cada categoría.

<sup>c</sup>Prueba Chi-cuadrado.

OPr: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; DSV: Dasabuvir; SOF: Sofosbuvir; DCV: Daclatasvir; LDV: Ledipasvir; SMV: Simeprevir; RBV: Ribavirina; RVS: Número de pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida.

## Efectividad

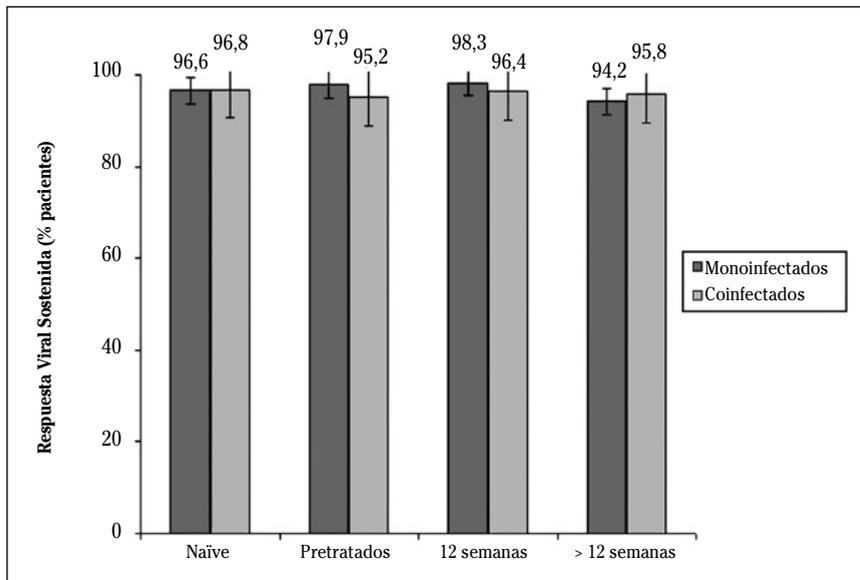
La cifra global de RVS fue del 96,9% (284/293) en un análisis por intención de tratar (IC 95%: 94,9-98,9). Un total de 253 pacientes (86,3%) tuvieron RVR y 289 tuvieron CV indetectable al finalizar el tratamiento (100% de los pacientes con CV valorada al fin del tratamiento).

De los 9 pacientes sin RVS, en 5 no se pudo determinar la CV post-12. Los motivos fueron los siguientes: 3 pacientes fallecieron, 1 paciente abandonó voluntariamente el tratamiento y otro paciente no realizó la analítica post-12 solicitada. Los 4 pacientes restantes no alcanzaron RVS debido a un fracaso virológico. El análisis por protocolo aumentó la cifra de RVS al 98,6% (284/288).

Los 4 fracasos virológicos tenían CV indetectable al finalizar el tratamiento, pero volvió a positivizarse en la semana post-12. La descripción de estos pacientes es la siguiente: un paciente coinfectado, genotipo 3, cirrótico y recaedor a pIFN+RBV que fue tratado con SOF+DCV+RBV durante 24 semanas; un paciente mono infectado,

genotipo 3, F3, naïve, obeso, tratado con SOF+DCV 12 semanas; un paciente mono infectado, genotipo 1a, naïve y F3 tratado con OPr+DSV+RBV 12 semanas y un paciente mono infectado, genotipo 2, cirrótico y respondedor nulo a pIFN+RBV que recibió SOF+RBV 16 semanas.

La respuesta a los diferentes regímenes terapéuticos con AAD de segunda generación se presenta en la tabla 2. Tanto en los pacientes naïve como en los pretratados la RVS fue superior al 95% (Fig. 1). El análisis de respuesta en los pacientes mono infectados y coinfectados mostró una RVS similar en los tratados con RBV (96,4% y 95,2%) y sin RBV (98,1% y 100%). La RVS entre los mono infectados cirróticos fue del 93,9% (IC 95% 89,2-98,6) y 99,3% (IC 95% 97,9-100) en los no cirróticos, mientras que en los coinfectados fue del 94,4% (IC 95% 86,9-100) en cirróticos y del 100% en los no cirróticos. En la mayoría de los grupos de pacientes establecidos según la presencia o no de cirrosis, la coinfección por el VIH y el genotipo, la efectividad de los AAD se situó próxima o por encima del 90% (Tabla 3).



**Figura 1.** Respuesta viral sostenida con intervalos de confianza al 95% según experiencia previa de tratamiento y duración del tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes monoinfectados por VHC y coinfectados por VHC y VIH.

**Tabla 3.** Respuesta viral sostenida según genotipo viral y grado de fibrosis hepática en pacientes monoinfectados por VHC y coinfectados VHC-VIH

	<b>Cirróticos (F4)</b> RVS/nº total <sup>b</sup> (%)	<b>No cirróticos (F0-3)</b> RVS/nº total <sup>b</sup> (%)	<b>Total</b> RVS/nº total <sup>b</sup> (%)
<b>Monoinfectados (n=241)</b>			
G1a	30/34 (88,2)	36/36 (100)	66/70 (94,3)
G1b	35/36 (97,2)	64/64 (100)	99/100 (99,0)
G1	2/2 (100)	4/4 (100)	6/6 (100)
G2	1/2 (50)	1/1 (100)	2/3 (66,7)
G3	16/16 (100)	23/24 (95,8)	39/40 (97,5)
G4	9/9 (100)	13/13 (100)	22/22 (100)
<i>Total</i>	93/99 (93,9)	140/142 (99,3)	234/241 (97,1)
<b>Coinfectados (n=52)</b>			
G1a	15/15 (100)	6/6 (100)	21/21 (100)
G1b	5/5 (100)	2/2 (100)	7/7 (100)
G2	—	—	—
G3	12/13 (92,3)	6/6 (100)	18/19 (94,7)
G4	2/3 (66,7)	2/2 (100)	4/5 (80)
<i>Total</i>	34/36 (94,4)	16/16 (100)	50/52 (96,2)

<sup>b</sup>nº total: número total de pacientes en cada categoría.

RVS: Número de pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida

## Seguridad

Como se ha indicado previamente, se produjo el fallecimiento de tres pacientes. En dos casos la muerte fue secundaria a un fallo multiorgánico de origen séptico, a las 2 y 4 meses del inicio del tratamiento. En el tercer caso, la causa fue una intoxicación por opiáceos 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, ninguno de los fallecimientos se relacionó con los fármacos antivirales ni con la enfermedad hepática. Hubo dos pacientes (0,7%) que no completaron el tratamiento con la duración prevista, uno por abandono voluntario, y el otro debido a una suspensión por nefrotoxicidad a las 6 semanas de tratamiento con SOF/LDV, en una paciente monorrena con insuficiencia renal estadio 3. La paciente obtuvo una RVS a pesar de la corta duración del tratamiento, y fue el único caso de interrupción terapéutica relacionada con efectos adversos de los 293 pacientes tratados. Tres de los pacientes incluidos en el estudio tenían antecedentes de hepatocarcinoma. En dos de ellos se había llevado a cabo un tratamiento ablativo por microondas 2 y 4 meses antes del inicio de los antivirales, y en el otro caso una resección limitada laparoscópica 6 meses antes, sin datos de persistencia tumoral y sin criterios de recidiva durante la realización de este estudio. Ningún otro paciente presentaba antecedentes de enfermedad tumoral hepática.

## DISCUSIÓN

Este estudio analiza la efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica con los nuevos AAD en el Complejo hospitalario de Navarra, durante el primer año de experiencia con regímenes terapéuticos libres de interferón.

Las cifras de RVS obtenidas en el presente análisis suponen una efectividad muy elevada, en una patología que hasta el año 2013 no conseguía superar el 70-80% de respuesta en los subgrupos de pacientes más favorables al tratamiento<sup>9</sup>, siendo para otros pacientes inferior al 40-60%<sup>9,16</sup>.

A diferencia de los tratamientos basados en interferón, telaprevir o boceprevir, con los que se observaron tasas de RVS en práctica clínica inferiores a las encontradas en los ensayos clínicos<sup>16</sup>, los resultados de este estudio corroboran la alta eficacia de los AAD de segunda generación referida por los estudios de registro (86-97%)<sup>17-19</sup>. De hecho, una efectividad global en el 96,9% de los pacientes tratados supone una cifra superior a la obtenida en algunos ensayos clínicos. Este aspecto no parece atribuible a la existencia de factores favorables a la respuesta al tratamiento en la población del estudio, ya que el 40% era pretratada y el 46% tenía cirrosis (subgrupo que no llega a suponer el 20% de la población en la mayoría de ensayos clínicos y que obtenía peores tasas de RVS)<sup>17,20</sup>. Los resultados obtenidos muestran una alta efectividad en estas poblaciones difíciles de tratar: más del 95% de los pacientes que habían fracasado a terapias previas consiguieron RVS con AAD de segunda generación, así como el 94% de los pacientes cirróticos (tanto en mono infectados como coinfectados por VIH), cifras similares a las observadas en otras cohortes de "vida real"<sup>21,22</sup>. A pesar de que la mayoría de los pacientes cirróticos tenían una enfermedad compensada, un 10% presentaban cifras superiores a 40 kPa en Fibroscan®, indicando un riesgo inminente de descompensación<sup>23</sup>. Cabe mencionar la ausencia de pacientes Child-Pugh C en este estudio, con potencial mala respuesta al tratamiento, por ser derivados a otro centro hospitalario para valorar su tratamiento e indicación de trasplante hepático. En cualquier caso, la comparación de resultados entre estudios debe hacerse con precaución, considerando que este análisis incluye el tratamiento de todos los genotipos virales, así como a pacientes coinfectados por VIH.

El análisis de subgrupos presenta limitaciones para obtener conclusiones sólidas, debido a que algunos de ellos están representados por un número reducido de pacientes. En cualquier caso, dicho análisis permite ver cómo las cifras de RVS se mantienen muy elevadas para los

pacientes infectados por el genotipo 1 y otros genotipos considerados “difíciles de tratar”, como el genotipo 3, que no conseguía tasas de respuesta globales superiores al 90% en los estudios de registro<sup>19,24</sup>, y que en la presente población alcanza el 95% de RVS. La transmisión del genotipo 3 se asoció con más frecuencia que otros genotipos al uso de drogas por vía parenteral, siendo ésta la principal vía de contagio del VHC entre la población coinfectada por el VIH<sup>25</sup>. Este aspecto justifica la mayor prevalencia de infección por el genotipo 3 en la población coinfectada, así como el elevado porcentaje de pacientes coinfectados tratados con SOF+DCV+/-RBV, de acuerdo a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento del genotipo 3<sup>8</sup>. El uso de RBV y la indicación de tratamientos de >12 semanas en los pacientes cirróticos también son acordes a las recomendaciones de las Guías<sup>8</sup>. Esto explica la menor cifra de RVS obtenida en los pacientes tratados con RBV respecto a los tratados sin ella, ya que son pacientes en estadios de la enfermedad más avanzados. Lo mismo ocurre en aquellos pacientes tratados durante >12 semanas, con una menor cifra de RVS encontrada en este estudio.

El alto porcentaje de respuesta de los pacientes está sin duda generado por la elevada potencia de estos tratamientos, aunque pueden haber contribuido otros factores. En primer lugar, la baja tasa de suspensión terapéutica observada en la población analizada, como ya se ha constatado en otras cohortes de “vida real”<sup>22,26</sup> y que guarda relación con la buena tolerabilidad de los AAD de segunda generación. En segundo lugar, la monitorización integral de los tratamientos iniciados, basada en el estudio de posibles interacciones farmacológicas y en el refuerzo de la adherencia al tratamiento, y que ha sido llevada a cabo mediante un trabajo en equipo de los servicios de Digestivo, Enfermedades Infecciosas y Farmacia Hospitalaria.

La obtención de cifras de RVS nunca vistas hasta ahora nos lleva a considerar los beneficios en salud que pueden aportar. A corto plazo, la eliminación de la in-

fección tiene una repercusión epidemiológica evidente, evitando nuevos casos de contagio. Sin embargo, será a medio-largo plazo cuando se puedan percibir los resultados sobre las complicaciones y la mortalidad asociada a esta enfermedad, así como su impacto sobre el consumo de recursos sanitarios. La RVS se ha asociado a una regresión de la fibrosis<sup>27</sup> y a una disminución de la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con regímenes basados en interferón<sup>28</sup>. Del mismo modo, parece probable que el daño hepático se vea frenado en los pacientes que alcancen RVS con AAD, tendiendo el pronóstico a asimilarse al de la población nunca infectada cuando la fibrosis sea leve o moderada. Sin embargo, en los pacientes cirróticos, aunque el riesgo de progresión se reduzca respecto a aquellos que mantienen presencia del virus en sangre, no llegaría a desaparecer por completo<sup>29,30</sup>, haciendo necesario su seguimiento después del tratamiento en la consulta del especialista. Será interesante analizar en el futuro la esperable reducción de episodios de descompensación hepática, de hepatocarcinomas, de trasplantes hepáticos y de mortalidad en los pacientes con fibrosis avanzada que obtienen RVS con los AAD de segunda generación.

Las limitaciones del presente trabajo vienen determinadas por el bajo número de pacientes presentes en ciertos subgrupos, lo que impide establecer comparaciones de efectividad entre los diferentes regímenes terapéuticos empleados o llegar a conclusiones sobre resultados según genotipos del VHC. Sin embargo, el número total de pacientes incluidos es superior incluso al de algunos de los estudios de registro.

Este es el primer estudio observacional realizado en nuestro entorno que analiza los resultados del tratamiento con AAD de segunda generación en una cohorte de pacientes con hepatitis C crónica, confirmando una alta tasa de RVS en condiciones de práctica clínica, siendo los abandonos terapéuticos o la suspensión del tratamiento por efectos adversos anecdóticos.

### Agradecimientos

A. M<sup>a</sup> Pilar Huarte Muniesa, Inmaculada Elizalde Apestegui, Silvia Goñi Esarte, Ana Martínez Echeverría, María Rivero Marcotegui, Natalia Larrea Goñi (Complejo Hospitalario de Navarra). Arkaitz Galbete Jiménez (Unidad de Metodología, Navarra-biomed).

### BIBLIOGRAFÍA

1. LINGALA S, GHANY MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 717-734.
2. EL-SERAG HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273 e1.
3. ASCHER NL, LAKE JR, EMOND J, ROBERTS J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 24s-27s.
4. Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud: Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad, 21 de Mayo de 2015. [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf)
5. GARCIA-FULGUEIRAS A, GARCÍA-PINA R, MORANT C, DE LARREA-BAZ NF, ALVAREZ E. Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem. *J Viral Hepatitis* 2011; 18: e453-e460.
6. SMITH DB, BUKH J, KUIKEN C, MUEHRHOFF AS, RICE CM, STAPLETON JT et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59: 318-327.
7. GOOSSENS N, NEGRO F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014; 59: 2403-2412.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.
9. FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY KR, SMITH C, MARINOS G, GONCALES JR FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
10. POORDAD F, McCONE JR J, BACON BR, BRUNO S, MANNS MP, SULKOWSKI MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206.
11. JACOBSON IM, McHUTCHINSON JG, DUSHEIKO G, DI BISCEGLIE AM, REDDY KR, BZOWEJ NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416.
12. HEZODE C, FONTAINE H, DORIVAL C, LARREY D, ZOULIM F, CANVA V 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.
13. PAWLOTSKY JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014; 146: 1176-1192.
14. BEDOSSA P, POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
15. CHILD CG, TURCOTTE JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
16. PRICE JC, MURPHY RC, SHVACHKO VA, PAULY MP, MANOS MM. 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: 3043-3052.
17. AFDHAL N, REDDY KR, NELSON DR, LAWITZ E, GORDON SC, SCHIFF E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-1493.
18. FELD JJ, KOWDLEY KV, COAKLEY E, SIGAL S, NELSON DR, CRAWFORD D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594-1603.
19. NELSON DR, COOPER JN, LALEZARI JP, LAWITZ E, POCKROS PJ, GITLIN N et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015; 61: 1127-1135.
20. POORDAD F, HEZODE C, TRINH R, KOWDLEY KV, ZEUZEM S, AGARWAL K et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-1982.
21. FLISIAK R, JANCZEWSKA E, WAWRZYNOWICZ-SYCZEWSKA M, JAROSZEWICZ J, ZAREBSKA-MICHALUK D, NAZZAL K et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 946-956.
22. YOUNOSSI ZM, PARK H, GORDON SC, FERGUSON JR, AHMED A, DIETERICH D et al. Real-world outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in treatment-naive patients with hepatitis C. *Am J Manag Care* 2016; 22: Sp205-211.

23. PANG JX, ZIMMER S, NIU S, CROTTY P, TRACEY J, PRADHAN F et al. Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e95776.
24. LEROY V, ANGUS P, BRONOWICKI JP, DORE GJ, HEZODE C, PIANKO S et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63: 1430-1441.
25. STARK K, SCHREIER E, MULLER R, WIRTH D, DRIESEL G, BIENZLE U. Prevalence and determinants of anti-HCV seropositivity and of HCV genotype among intravenous drug users in Berlin. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 331-337.
26. CURRY MP, BACON B, DIETERICH D, FLAMM SL, GUEST L, KOWDLEY KV et al. Effectiveness of 8 or 12 week LDV/SOF in treatment-naïve patients with non-cirrhotic, genotype 1 hepatitis C: real-world experience from the Trio network. Presented at: 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 13-17, 2015; San Francisco, CA.
27. SHIRATORI Y, IMAZEKI F, MORIYAMA M, YANO M, ARAKAWA Y, YOKOSUKA O et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517-524.
28. BRUNO S, CROSIGNANI A, FACCIOTTO C, ROSSI S, ROFFI L, REDAELLI A et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010; 51: 2069-2076.
29. CARDOSO AC, MOUCARI R, FIGUEIREDO-MENDES C, RIPAULT MP, GIULY N, CASTELNAU C et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52: 652-657.
30. VELDT BJ, HEATHCOTE EJ, WEDEMEYER H, REICHEN J, HOFMANN WP, ZEUZEM S et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677-684.