

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Estudio de la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) en la cohorte de pacientes infectados por VIH del Hospital Universitario de Basurto: Prevalencia de la coinfección, genotipado, grado de fibrosis y respuesta a los diferentes tratamientos

Autora:

Marta Gómez Garijo

Director:

Josu Baraia-Etxaburu Artetxe

Bilbao, 23 de Marzo de 2017

© 2017, Marta Gómez Garijo

RESUMEN

Introducción: Hasta el año 2011 los pacientes coinfectados por VIH/VHC tenían tasas de curación del VHC muy pobres con los tratamientos dobles con interferón-pegilado y ribavirina (PR). Sin embargo, con la introducción de los nuevos antivirales de acción directa (AADs) esta situación ha cambiado radicalmente.

Objetivo: Comparar la eficacia de los tratamientos iniciales con PR frente a los nuevos con AADs y su relación con el grado de fibrosis y el genotipo viral, contrastándolo con lo publicado en la literatura médica.

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo de 711 pacientes coinfectados por VIH/VHC en seguimiento por el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto desde inicios de los 90 hasta Diciembre de 2016.

Resultados: La prevalencia de la coinfección VIH/VHC está descendiendo en los últimos años (del 43,7% al 27,5%). Los genotipos virales predominantes son el 1 (50,5%, mayoría subtipo 1a), el 3 (27,9%) y el 4 (20%), como ocurre en Europa. Los grados de fibrosis más prevalentes son el F4 (36,7%) y el F0-F1 (30,2%). El tratamiento doble con PR logra una respuesta viral sostenida (RVS) escasa (40%) y se interrumpe por efectos secundarios en el 14%. Los AADs alcanzan una RVS global muy elevada (87%), similar a la de los mono infectados, independientemente del genotipo, del grado de fibrosis (incluidos los F4) y de si los pacientes son naïves al tratamiento o pretratados; y su tasa de efectos secundarios es solo del 1%.

Conclusiones: Se confirma un descenso de la prevalencia de la coinfección VIH/VHC también en nuestro medio debido a la mayor eficacia de los tratamientos del VHC y a la disminución del consumo de drogas por vía parenteral. El tratamiento doble con interferón-pegilado y ribavirina era poco eficaz y conllevan una alta tasa de efectos secundarios. Los AADs han supuesto una auténtica revolución terapéutica alcanzando tasas de curación altísimas con independencia del genotipo, del grado de fibrosis y de la presencia o no de tratamiento previo. Los pacientes con fibrosis avanzada, que eran los más difíciles de tratar, son los más beneficiados con los AADs. De cara al futuro, el reto principal a nivel mundial es la erradicación del VHC.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. OBJETIVO	3
2. MATERIAL Y MÉTODOS	4
2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	4
2.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	4
2.3. VARIABLES ESTUDIADAS	5
2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	6
2.5. ASPECTOS ÉTICOS	6
3. RESULTADOS	7
3.1. PREVALENCIA DE LA COINFECCION POR VHC EN NUESTRA POBLACION DE PACIENTES INFECTADOS POR VIH	7
3.2. EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES DE NUESTRO ESTUDIO	8
3.3. PREVALENCIA DE GENOTIPOS DE VHC EN NUESTRA POBLACIÓN	8
3.4. GRADO DE FIBROSIS DE NUESTRA POBLACION	9
3.5. RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS EN NUESTRA POBLACIÓN	10
3.5.1. Tratamiento doble con PR (peg-interferón + ribavirina)	10
3.5.2. Tratamiento con antivirales de acción directa (AADs)	11
3.5.2.1. Tratamiento con PR (peg-interferón + ribavirina) y un inhibidor de la proteasa (IP) del VHC	13
3.5.2.2. Tratamiento de rescate con AADs tras fracaso de tratamiento doble (PR).	13
3.5.2.3. Tratamiento de rescate con un segundo AAD tras fracaso con primer AAD	14
3.6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN GENOTIPOS	15
3.7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN GRADO DE FIBROSIS	17
4. DISCUSIÓN	18
4.1. PREVALENCIA DE LA COINFECCIÓN	18
4.2. EDAD, SEXO Y GRADO DE FIBROSIS	19
4.3. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS	21
4.4. RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS EN NUESTRA POBLACIÓN	22

4.5 RESPUESTA SEGÚN GENOTIPO.....	2VI
4.6 RESPUESTA SEGÚN FIBROSIS	25
4.7. RETOS PARA EL FUTURO	27
4.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	28
5. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO	29
6. BIBLIOGRAFÍA	30
AGRADECIMIENTOS.....	34

1. INTRODUCCIÓN

Se estima que en el mundo viven aproximadamente 36 millones de personas infectadas por el VIH, de las cuales un 20-30% están coinfectadas por el virus de la hepatitis C¹, debido a que ambos virus comparten idénticas vías de transmisión².

La infección por VIH modifica la historia natural de la hepatitis C, induciendo una progresión más rápida de la fibrosis y de la enfermedad hepática e incrementando las complicaciones y la mortalidad por causa hepática. Al mismo tiempo, el virus de la hepatitis C influye negativamente en la infección por VIH deteriorando la recuperación de los linfocitos CD4 a pesar del tratamiento antirretroviral³.

La reducción de la mortalidad y morbilidad en pacientes con infección por VIH atribuible a la efectividad del tratamiento antirretroviral, ha hecho que la hepatitis crónica por VHC se convierta en una de las principales causas de hospitalización y mortalidad en pacientes coinfectados⁴. Por este motivo, la población infectada por VIH es un grupo prioritario a la hora de recibir tratamiento contra la infección crónica por VHC.

En los últimos años se ha producido un cambio drástico en el tratamiento del VHC. Hasta el año 2011, los únicos fármacos disponibles eran el interferón pegilado y la ribavirina. El interferón fue el primer fármaco en demostrar que era posible la curación de la infección por VHC pero utilizado en monoterapia solo el 5-20% de los pacientes conseguían la eliminación del virus (respuesta viral sostenida o RVS). Posteriormente, con el tratamiento doble con interferón pegilado y ribavirina (PR) se alcanzaban cifras de RVS de hasta el 50% pero los pacientes coinfectados por VIH/VHC constituían el peor subgrupo para el tratamiento del VHC con las tasas más pobres de respuesta (alrededor del 40%). Los efectos secundarios, la administración por vía percutánea y la imposibilidad de utilización en pacientes con cirrosis descompensada fueron factores que limitaron el empleo de esta terapia doble.

A partir del año 2011, la introducción de los primeros antivirales de acción directa (AADs), (los inhibidores de la proteasa de primera generación boceprevir y telaprevir), en combinación con el interferón pegilado y la ribavirina, supuso un significativo aumento de las tasas de curación del VHC. Sin embargo, los efectos

adversos y las resistencias fueron los principales inconvenientes de estos primeros AADs iniciales. Posteriormente, en el año 2014 la comercialización de nuevas moléculas (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir...) ha permitido disponer de pautas de tratamiento libres de interferón ⁵.

Con el tratamiento doble con PR, la duración habitual del tratamiento en la mayoría de los casos era de 48 semanas (excepto en el grupo de pacientes con genotipo 3 y con respuesta viral rápida que se trataba durante 24 semanas) y los efectos adversos suponían un obstáculo para el tratamiento en muchos pacientes ⁶. El tratamiento doble está contraindicado en los casos de depresión mal controlada, psicosis, embarazo o deseo del mismo, enfermedades graves como retinopatías y tiroiditis autoinmune y en la cirrosis descompensada, y presenta grandes dificultades para su administración en los pacientes con neutropenia o trombocitopenia de grado moderado o grave.

Con la introducción de los AADs la situación ha cambiado radicalmente. La probabilidad de alcanzar una RVS ha aumentado enormemente usando tratamientos mucho más cortos (8-12-24 semanas, dependiendo del régimen utilizado) y con menos efectos adversos.

Además, se ha comprobado en múltiples estudios que los pacientes coinfectados por VIH/VHC consiguen tasas de RVS igual de satisfactorias que los pacientes monoinfectados (mayor del 90%, y en general alrededor del 95%) ^{3 7 8}. Por este motivo, en las diversas guías de tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, las pautas de tratamiento basadas en AADs son las mismas en los coinfectados que en monoinfectados ^{5 9 10}. El principal problema del tratamiento en los pacientes coinfectados se debe a las interacciones entre el tratamiento antirretroviral y los AADs.

Los AADs son fármacos que actúan sobre las proteínas virales impidiendo la replicación del virus. Existen varios tipos en función de la diana sobre la que actúan: inhibidores de la proteasa NS3A4 (con el sufijo “previr”: grazoprevir, simeprevir, paritaprevir...), inhibidores de la polimerasa NS5B, análogos y no análogos de nucleótidos (con el sufijo “buvir”: sofosbuvir, dasabuvir...) e inhibidores del complejo de replicación NS5A (con el sufijo “asvir”: daclatasvir, elbasvir,

ledipasvir...). El tratamiento de elección varía en función del genotipo viral y existen varias combinaciones disponibles de 2 o 3 fármacos, incluyéndose en algunos casos la rivabirina.

El beneficio del tratamiento del VHC en los pacientes coinfectados VIH/VHC es de tal magnitud que actualmente se aconseja tratar a todos estos pacientes independientemente del grado de fibrosis ¹¹. Sin embargo, el elevado coste de estos fármacos AADs ha dado lugar a que en España se sigan unas pautas de priorización que dependen de cada Comunidad Autónoma. Las recomendaciones en Osakidetza, basadas en el grado de fibrosis, han sido las siguientes: en los años 2014 y 2015 se comenzaron a tratar los pacientes con fibrosis F4 o cualquier grado de fibrosis con manifestaciones extrahepáticas, en el año 2016 se han tratado a los pacientes con F3, desde Febrero de 2017 hasta Septiembre de 2017 se van a tratar a los pacientes con F2 y desde octubre de 2017 en adelante se comenzará a tratar a los pacientes con F0-1.

En el Hospital Universitario de Basurto tenemos una gran población de pacientes coinfectados VIH/VHC que han pasado por estas etapas de tratamiento y creemos que es interesante conocer la evolución de la eficacia y seguridad de estos tratamientos en nuestro medio.

1.1. OBJETIVO

El objetivo de nuestro estudio es comparar la eficacia de los tratamientos iniciales frente al VHC (interferón-pegilado y ribavirina) respecto a los más nuevos (AADs) en los pacientes coinfectados por VIH/VHC atendidos en nuestro Hospital desde inicios de los 90 hasta la actualidad; así como relacionar la eficacia de estos tratamientos con el grado de fibrosis y el genotipo viral, y comparar nuestros resultados con los obtenidos en trabajos previos publicados en la literatura médica.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio observacional retrospectivo de los pacientes coinfectados por VIH y VHC incluidos en la base de datos del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto en Bilbao.

La base de datos se inició en Enero del 2013 y recoge todos los pacientes infectados por VIH y con hepatitis crónica por VHC que han sido atendidos en la consulta del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto en, al menos, una ocasión desde esa fecha. Están incluidos tanto los pacientes del periodo previo a Enero del 2013, (desde inicios de la década de 1990), independientemente de que hubieran recibido o no tratamiento para el VHC y de cuál hubiera sido su respuesta al mismo; como, los pacientes atendidos desde Enero de 2013 hasta Diciembre de 2016. No están incluidos los pacientes fallecidos antes de Enero del 2013.

El Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto atiende a los pacientes coinfectados por VIH y VHC en su sala de hospitalización, en las consultas externas del Hospital y en las consultas externas de la Unidad de Infecciones de transmisión sexual (ITS) ubicada en el Centro de Salud de Bombero-Etxaniz. El número global de pacientes en seguimiento atendidos por el servicio de Enfermedades Infecciosas fue de 1.432 en Enero de 2013 y de 1.585 en diciembre de 2016.

2.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población de estudio la constituyen los pacientes infectados por VIH con una infección crónica activa por VHC detectada mediante la determinación de RNA-VHC en plasma, atendidos desde inicios de la década de 1990 hasta Diciembre del 2016. El número total de pacientes incluidos en nuestro trabajo ha sido de 711.

Se han excluido del estudio los pacientes con aclaramiento espontáneo del VHC, es decir, aquellos que tenían anticuerpos frente al VHC pero en los que no se detectaba el RNA del VHC y que no hubieran recibido tratamiento frente al VHC.

2.3. VARIABLES ESTUDIADAS

Los datos de los pacientes se encuentran recogidos en formato electrónico (Base de datos en Access), e incluyen las variables de edad, género, genotipo/subtipo de VHC, estado de fibrosis e historia de tratamiento del VHC.

La determinación de genotipo/subtipo y de la carga viral de VHC se ha realizado mediante técnicas moleculares de PCR.

El estudio del grado de fibrosis se ha realizado mediante técnicas de elastografía, medida por Fibroscan (EchoSens, París, Francia). Esta técnica se basa en la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido. Utiliza un pulso mecánico que produce una onda elástica que se transmite a través del tejido hepático. El Fibroscan, mediante una onda de ultrasonidos, mide la velocidad de propagación de la onda elástica, que es proporcional a la rigidez del tejido (cuanto más duro sea el tejido más rápido se propagará la onda) ¹². Los resultados de la prueba se expresan en kilopascales (kPa) en un rango amplio y con una mínima variabilidad intra e interobservador ¹⁰. Esta técnica ha demostrado un elevado rendimiento en el diagnóstico de fibrosis, sobre todo en cirrosis ¹³. A los pacientes se les practica un Fibroscan habitualmente cada 12 meses. El valor que consta en nuestra base de datos es el resultado del último Fibroscan disponible de cada paciente; en el caso de los pacientes tratados de VHC, se registra el último valor previo al tratamiento. Los grados de fibrosis según los valores de la elastografía transitoria se agrupan en: F0-1: < 7.4 kpa; F2: 7.5-9.4; F3: 9.5-12.4; F4: >12.5 (se considera cirrosis). Fibrosis leve se corresponde con F0-1, moderada engloba F2, y la fibrosis avanzada los grados F3 y F4.

Se han analizado las respuestas al tratamiento del VHC con las diferentes pautas utilizadas: tratamiento doble clásico con interferón-pegilado y ribavirina (desde la década de 1990 hasta finales del 2012); y tratamiento con los nuevos AADs (desde 2013 hasta Diciembre del 2016).

Los parámetros de respuesta estudiados han sido los siguientes:

- Pacientes con “respuesta viral sostenida” (RVS): negativización de la carga viral de VHC a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento. Por lo general, en el 99% de los casos equivale a la curación virológica ya que la aparición de recidiva

viral posterior es excepcional. Sin embargo, la eliminación del VHC no siempre supone la curación del daño o enfermedad hepática.

- Pacientes “en tratamiento”: pacientes que aún no han finalizado el régimen pautado.
- Pacientes “*end of treatment*” (EOT): pacientes que han finalizado el tratamiento pero aún no han transcurrido 12 semanas tras la finalización del mismo.
- Pacientes con “recaída”: en los que rebrota la carga viral tras conseguir una carga viral indetectable al final del tratamiento.
- Pacientes “no respondedores”: no consiguen carga viral indetectable al final del tratamiento.
- Pacientes con “abandono” del tratamiento.
- Pacientes con “suspensión” del tratamiento por orden médica.
- Pacientes con “pérdida” de seguimiento que no acuden a consulta.

En nuestro estudio para calcular la proporción de pacientes que alcanzan la RVS, hemos excluido a los pacientes "en tratamiento" y a los pacientes "*end of treatment*" porque en ninguno de estos casos habían transcurrido las 12 semanas después de finalizado el tratamiento, necesarias para poder analizar los datos.

2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se ha realizado un análisis descriptivo de los datos.

2.5. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ha llevado a cabo siguiendo los principios de Buena Práctica Clínica (Ministerio de Salud, Real Decreto 223/2004 del 6 de Febrero) y la Declaración de Helsinki; la protección de datos personales se ha garantizado de acuerdo con la Ley 15/1999 del 13 de Diciembre sobre Protección de Datos Personales y Real Decreto 1720/2007 del 21 de Diciembre. El estudio no ha requerido la solicitud de un consentimiento informado debido a que no se ha entrevistado directamente a los pacientes, y la información se ha recogido de manera completamente anónima.

3. RESULTADOS

3.1. PREVALENCIA DE LA COINFECCION POR VHC EN NUESTRA POBLACION DE PACIENTES INFECTADOS POR VIH

Se han estudiado 711 pacientes, incluidos en la base de datos desde Enero del 2013 pero que abarcan el periodo que se extiende desde inicios de los años 90 hasta Diciembre del 2016.

Hemos estimado la prevalencia de la infección por VHC en los pacientes infectados por VIH (coinfección por VIH/VHC) en dos momentos diferenciados: a) Desde inicios de los 90 hasta Enero de 2013 (periodo de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina) y b) Desde Enero de 2013 hasta Diciembre de 2016 (periodo de tratamiento con AADs).

La prevalencia de coinfección en Enero de 2013 ha sido del 43.72%.

Para el cálculo se ha tenido en cuenta el total de pacientes con infección por VIH en seguimiento en las consultas en ese momento (1.432) y los pacientes que tenían infección por VHC (los 711 pacientes menos los 85 que obtuvieron un RVS con el tratamiento doble con interferón pegilado y ribavirina; es decir, 626 pacientes).

La prevalencia de coinfección en Diciembre de 2016 ha sido del 27.57%.

En esa fecha había 1.585 pacientes con infección por VIH en seguimiento y 446 pacientes con infección por VHC (tras descontar los 180 pacientes que alcanzaron una RVS con tratamiento con AAD a los 626 pacientes que se encontraban infectados en Enero de 2013).

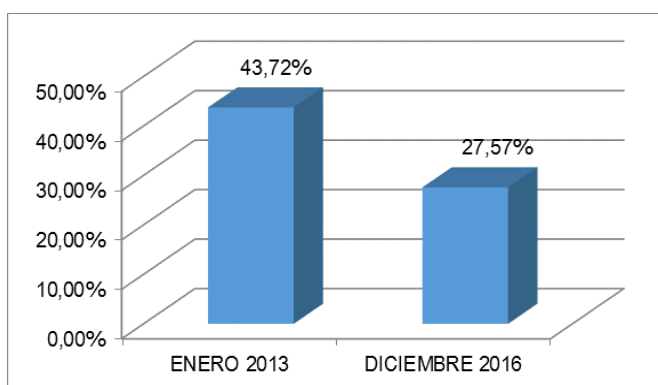


Figura 1. Prevalencia de la coinfección por VHC/VIH en Enero de 2013 y en Diciembre de 2016.

3.2. EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES DE NUESTRO ESTUDIO

La edad media de nuestra población estudiada es 50,6 años (27-81 años).

En cuanto al sexo, de los 711 pacientes totales 206 (29%) son mujeres y 505 (71%) son hombres.

3.3. PREVALENCIA DE GENOTIPOS DE VHC EN NUESTRA POBLACIÓN

En nuestra base de datos consta información sobre el genotipo del VHC en 699 (98.3%) pacientes. No disponemos de información de los restantes 12 (1.7%).

El genotipo más frecuente es el genotipo 1, con 353 (50.5%) pacientes. De estos 353 pacientes con genotipo 1, 316 tienen subtipo realizado: el subtipo 1a está presente en 252/316 (79,7%) pacientes, y el subtipo 1b en 64/316 (20,2%) pacientes.

El segundo genotipo en frecuencia es el genotipo 3, con un total de 195 (27.9%) pacientes.

El tercer genotipo es el 4 con 140 (20.0%) pacientes.

Por último, el menos prevalente es el genotipo 2 con 11 (1.6%) pacientes.

La distribución de los genotipos virales en nuestra población se puede ver representada en la **Figura 2**.

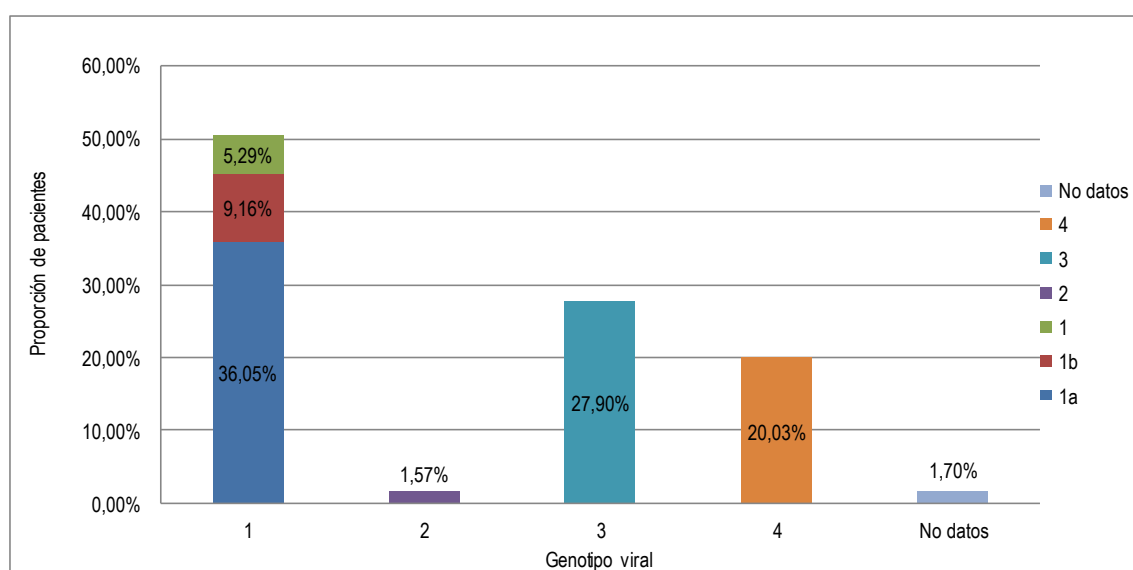


Figura 2. Frecuencia de cada genotipo.

3.4. GRADO DE FIBROSIS DE NUESTRA POBLACION

Disponemos de datos de fibrosis en 675 pacientes. Los restantes 36 (5.6%) pacientes no tenían realizada la prueba por diferentes motivos: falta de seguimiento, fallecimiento, problemas técnicos para obtener una lectura...

Los datos sobre la fibrosis han sido obtenidos en su mayoría por Fibroscan, que se ha realizado en 596 (84%) pacientes. En el resto de los casos, la fibrosis se ha determinado por biopsia en 44 (6.3%) pacientes o por diagnóstico clínico y ecografía en 35 (5.1%) pacientes con cirrosis.

En relación al grado de fibrosis, la mayor proporción de pacientes presentan un estadio F4 (36,7%); en segundo lugar F0-F1 (30,2%); posteriormente F2 (18,7%) y por último F3 (14,4%).

Los resultados de los grados de fibrosis de nuestra población vienen recogidos en la **Figura 3**.

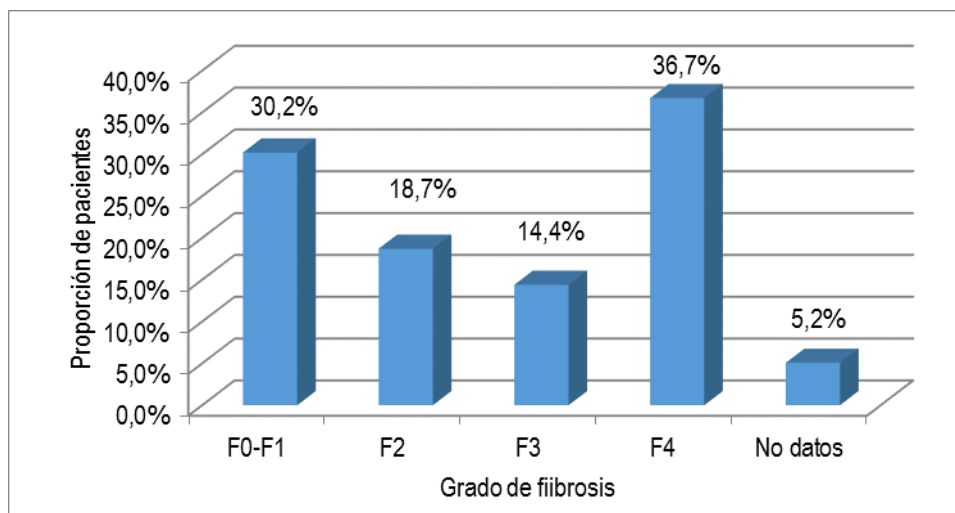


Figura 3. Grado de fibrosis en nuestra población

3.5 RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS EN NUESTRA POBLACIÓN

3.5.1. Tratamiento doble con PR (peg-interferón + ribavirina)

El tratamiento clásico con interferón pegilado y ribavirina se ha administrado a 214 (30%) pacientes.

De los 214 pacientes tratados con PR, los que han alcanzado una RVS han sido 85 (39,7%) (**Figura 4a**).

De todas la personas tratadas con la terapia clásica, 30 (14%) pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento por "Abandono" o "Suspensión", en la mayoría de los casos debido a los efectos adversos atribuibles al tratamiento (depresión, citopenias, cuadro pseudogripal...). Estos datos se ven reflejados en la **Figura 4b**.

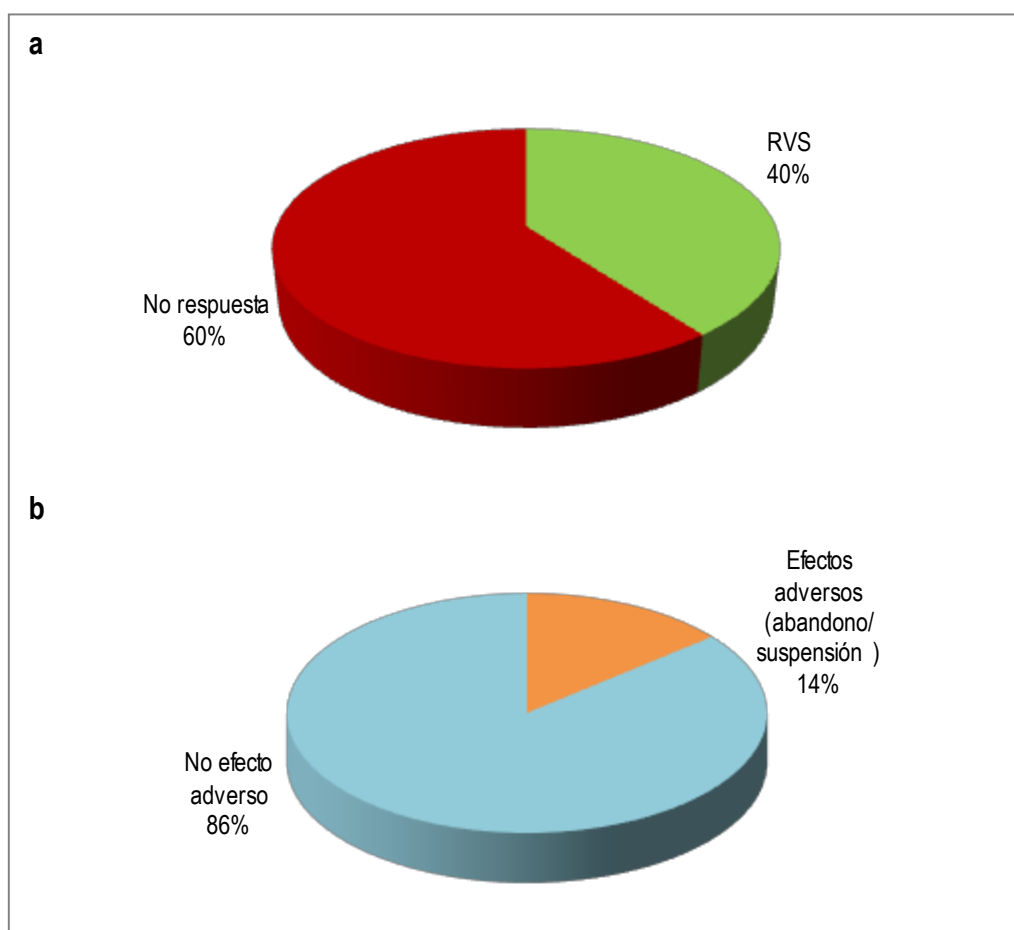


Figura 4. (a) Respuesta al tratamiento con peg-interferón más ribavirina (PR). (b) Efectos adversos del tratamiento con PR.

3.5.2 Tratamiento con antivirales de acción directa (AADs).

Se ha tratado con antivirales de acción directa (AADs) a 255 (36%) pacientes.

Para realizar el cálculo de la RVS se han excluido 49 pacientes que no tenían el tiempo de seguimiento suficiente y que, por lo tanto, no eran valorables: 27 pacientes "en tratamiento" y 22 pacientes "end of treatment" (EOT).

La RVS alcanzada con los AADs ha sido del 87.3% (180/206).

Las causas de fracaso del tratamiento con AADs en los 26 pacientes no respondedores han sido: "recaída" en 15, "abandono" de la terapia en 5, "no respuesta" en 2, "suspensión" en 2 y "pérdida de seguimiento" en 2.

Estos datos se representan en la **Figura 5**.

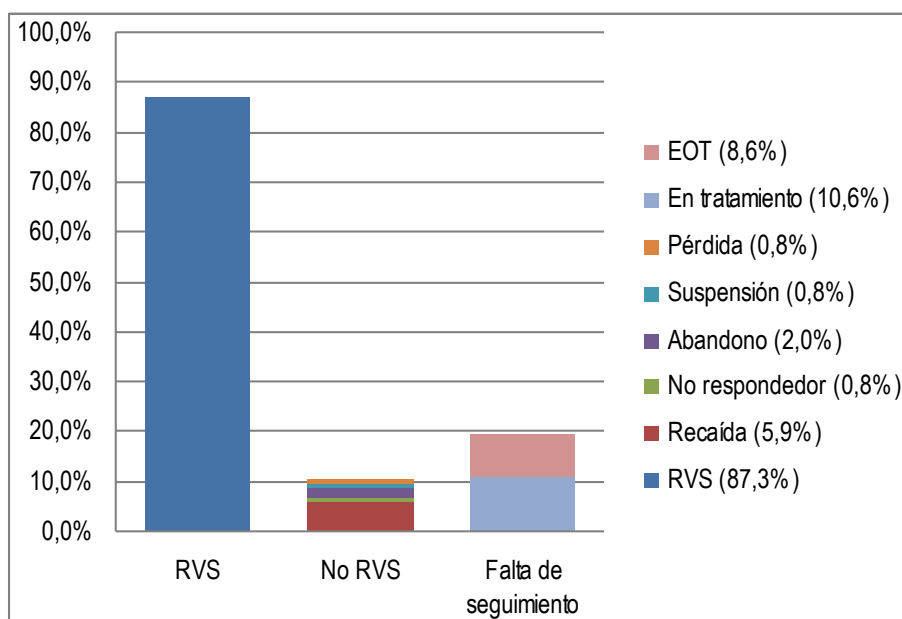


Figura 5. Respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa (AADs).

También se ha analizado la proporción de pacientes con efectos adversos asociados a los AADs. De los 255 pacientes que han recibido estos fármacos, sólo 3 (1.1%) tuvieron que interrumpir el tratamiento por efectos secundarios: una hepatitis, una acidosis láctica y una intolerancia digestiva.

En la **Figura 6** se encuentran representada la tasa de efectos adversos asociados al tratamiento con AADs.

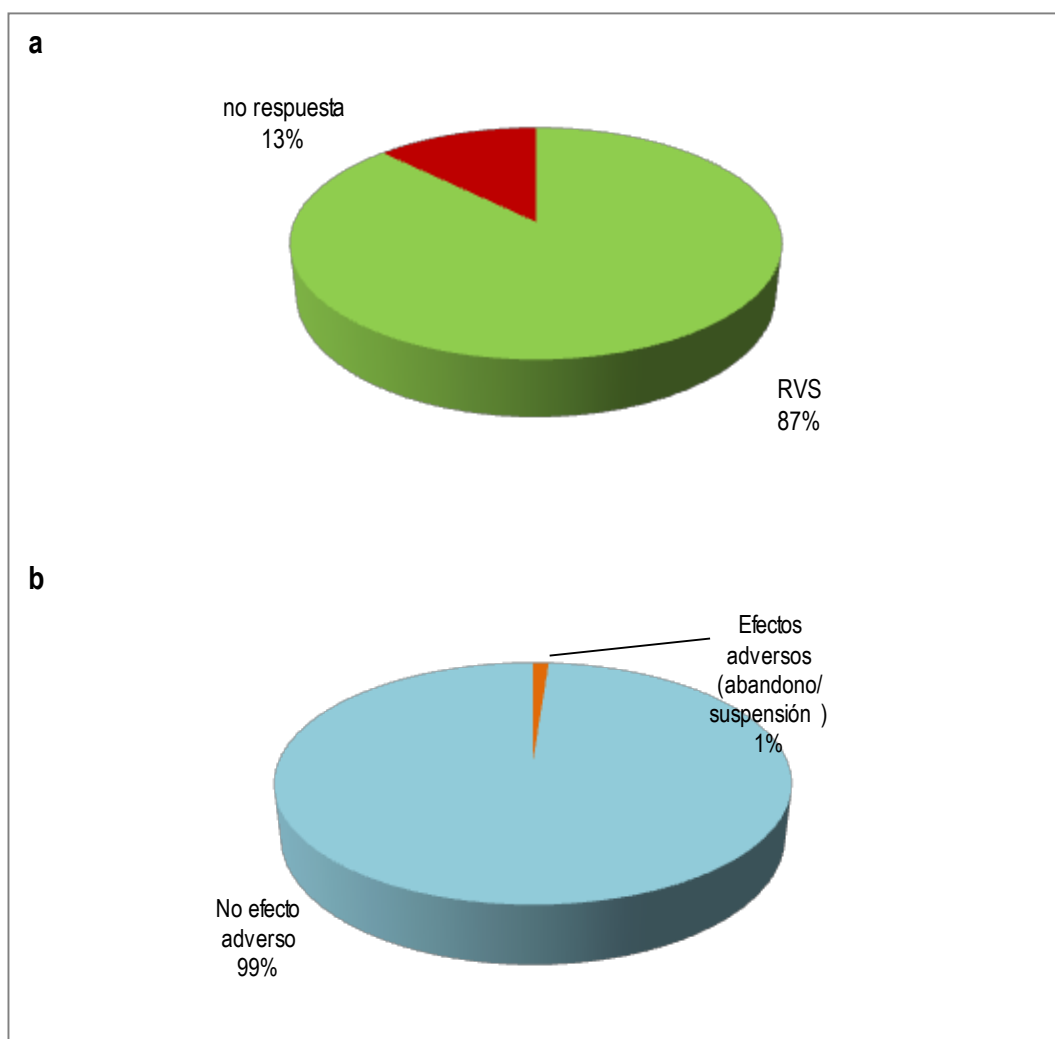


Figura 6. (a) Respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa (AADs). (b) Efectos adversos del tratamiento con AADs.

3.5.2.1. Tratamiento con PR (peg-interferón + ribavirina) y un inhibidor de la proteasa (IP) del VHC.

Hemos realizado un análisis diferenciado de los pacientes que recibieron un tratamiento mixto consistente en peg-Interferón con ribavirina más un inhibidor de la proteasa de primera generación del VHC. Los inhibidores de la proteasa fueron los primeros fármacos AADs disponibles a partir de 2013.

Recibieron este tratamiento mixto (clásico y AADs) 17 pacientes de los 255 (6.6%) en tratamiento con AADs. Los inhibidores de la proteasa utilizados fueron telaprevir en 11 pacientes, simeprevir en 5 pacientes y boceprevir en un paciente.

La RVS con este tratamiento mixto fue del 70.5% (12/17 pacientes).

3.5.2.2. Tratamiento de rescate con AADs tras fracaso de tratamiento doble (PR).

Como ya hemos mencionado, 129 pacientes (60%) no respondieron al tratamiento clásico con peg-interferón y ribavirina. A 84 (65.1%) de estos 129 pacientes se les retrató posteriormente con pautas que incluían los nuevos AADs .

Se ha analizado la RVS del tratamiento de rescate con AADs de estos pacientes tras excluir del cálculo a 12 pacientes sin tiempo de seguimiento suficiente: 8 "en tratamiento" y 4 "EOT".

Se obtuvo una RVS con el AAD de rescate en el 86.1% (62/72 pacientes) de los pacientes que previamente habían fracasado con tratamiento PR. De los 10 pacientes no respondedores, la causa de la falta de respuesta fue: 9 por "recaída" y 1 por abandono.

Estos datos se representan en la **Figura 9**.

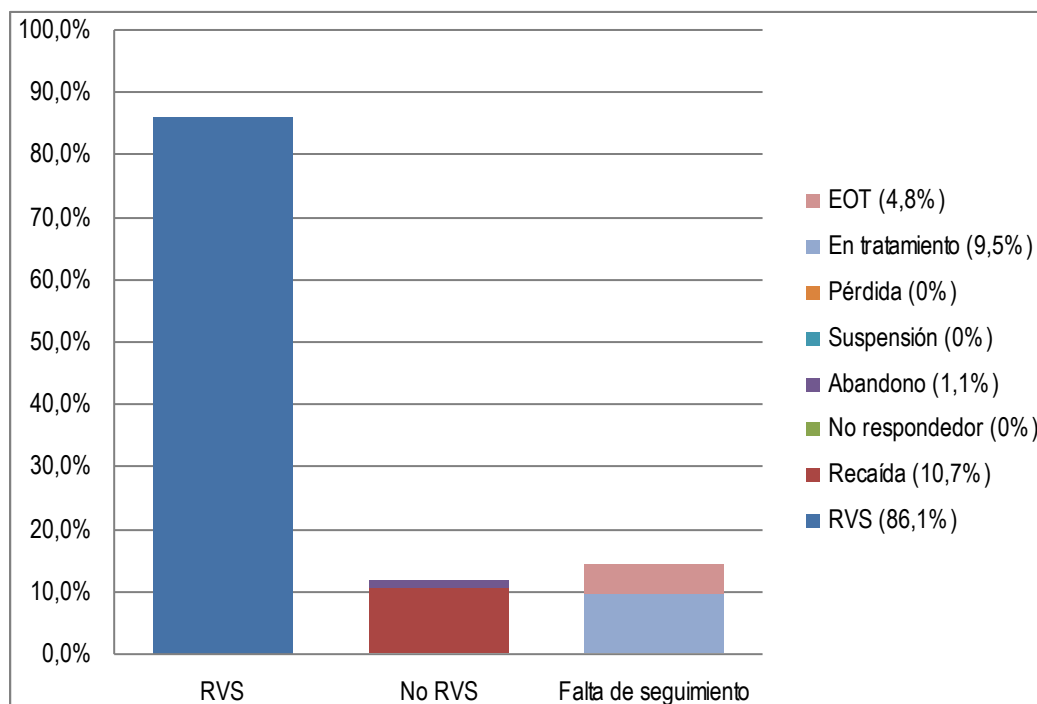


Figura 9. Respuesta al tratamiento de rescate con antivirales de acción directa (AADs) tras fracaso con tratamiento con peg-Interferón y ribavirina (PR).

3.5.2.3. Tratamiento de rescate con un segundo AAD tras fracaso con primer AAD.

Se ha analizado el tratamiento de rescate con un segundo AAD tras fracaso del primer AAD.

De los 17 pacientes que habían fracasado con un primer AAD por recaída o por no respuesta, se han tratado 14 con un segundo AAD.

Para el cálculo de la RVS no se han podido valorar por falta de seguimiento 5 pacientes (4 “en tratamiento” y un “EOT”).

Se obtuvo una RVS en 9 de 9 (100%) pacientes tratados con un segundo AAD.

Cinco de los 9 pacientes tratados con éxito eran los que habían fracasado con una pauta previa con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de la proteasa.

Los 3 pacientes restantes a los que aún no se han tratado, son pacientes que en el momento de este estudio aún no tenían opciones eficaces de tratamiento y se

encontraban a la espera de recibir una nueva terapia AAD con una combinación de fármacos nuevos más eficaces.

3.6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN GENOTIPOS

Se ha analizado la respuesta de cada genotipo viral a los dos tipos de tratamiento: a) Tratamiento doble con PR y b) Tratamiento con AADs. En la **Figura 10** se representan los resultados de estas respuestas a los dos tipos de tratamiento según el genotipo.

De los 353 pacientes con genotipo 1, se administró tratamiento doble con PR a 92 y de éstos, 23 (25%) alcanzaron una RVS.

En los últimos años 135 pacientes con genotipo 1 recibieron tratamiento con AAD. La RVS se analizó en 113 pacientes tras excluir a 22 pacientes sin tiempo de seguimiento suficiente (10 EOT y 12 “en tratamiento”). Se alcanzó una RVS en 100/113 (88,4%) pacientes. De los pacientes que fracasaron, la causa de la falta de respuesta fue: “recaída” en 9, “abandono” en 2, “no respondedor” en 1 y “pérdida” en 1.

Dentro del genotipo viral 1, se ha valorado por separado la respuesta al tratamiento según el subtipo.

Por una parte, se han analizado juntos los pacientes con subtipo 1a (252 pacientes) y los pacientes con genotipo 1 que no se pudieron subtipar (37 pacientes) porque, al ser el genotipo 1a más difícil de tratar, se debe considerar a los pacientes con genotipo 1 como si fueran genotipo 1a.

Se pautó tratamiento doble PR a 82 pacientes con genotipos 1 o 1a y se obtuvo una RVS en el 25.9% (23/82 pacientes).

El tratamiento con AAD se administró a 107 pacientes con genotipo 1 o 1a. Tras excluir del cálculo a 19 pacientes con tiempo de seguimiento insuficiente (10 "EOT" y 9 "en tratamiento"), la RVS con AADs fue del 89.7% (79/88 pacientes).

De los 64 pacientes con subtipo 1b, 10 se trataron con PR, siendo su RVS del 0% (0/10 pacientes).

Se trataron 28 pacientes con subtipo 1B con AADs. Excluidos del cálculo 3 pacientes sin seguimiento suficiente (3 "en tratamiento"), la RVS fue del 84% (21/25 pacientes).

Solo 11 pacientes presentaron un genotipo 2. De estos 11 pacientes, solo 1 recibió tratamiento doble y no respondió (RVS 0%). Solo 2 pacientes recibieron AADs, de los cuales 1 no respondió y el otro paciente está "en tratamiento" (RVS 0%).

El genotipo 3 estaba presente en 195 pacientes. A 82 de estos pacientes se les trató con un tratamiento doble y se obtuvo una RVS del 63.4% (52/82 pacientes).

Se trataron con AADs 62 pacientes con genotipo 3. Tras excluir del cálculo, por falta de seguimiento, a 16 pacientes (10 "en tratamiento" y 6 "EOT"), se obtuvo una RVS del 84.7% (39/46 pacientes).

Por último, 140 pacientes presentaron el genotipo 4. De ellos, 38 (27.1%) recibieron tratamiento doble y sólo 9 respondieron, lo que supone una RVS del 23.6%.

Se trataron con AADs 56 pacientes con genotipo 4. Excluidos los 10 pacientes sin seguimiento suficiente (6 con "EOT" y 4 "en tratamiento"), la RVS ha sido del 89.1% (4/46 pacientes).

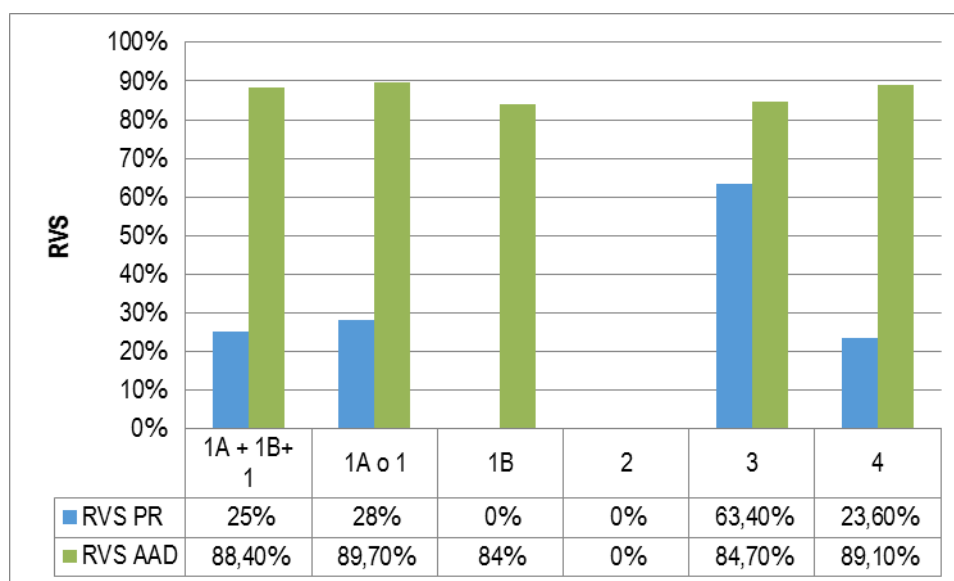


Figura 10. Respuesta al tratamiento según genotipos.

3.7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN GRADO DE FIBROSIS

Se ha analizado la respuesta al tratamiento doble con PR y al tratamiento con AADs según el grado de fibrosis que presentaban los pacientes. Los resultados de estas respuestas se representan en la **Figura 11**.

En primer lugar, para el análisis de los datos hemos considerado en un mismo grupo a los pacientes con fibrosis leve (F0-1: 204 pacientes) y fibrosis moderada (F2: 126 pacientes), lo que supone un total 330 pacientes.

El tratamiento doble se ha utilizado en 83 (25.1%) pacientes con F0-F1 o F2 y de ellos 45 (54,2%) han alcanzado la RVS.

Los AADs se han pautado en 22 (6.6%) pacientes. Excluidos 4 pacientes sin seguimiento suficiente (3 “en tratamiento” y 1 “EOT”), la RVS ha sido del 83% (15/22 pacientes).

En segundo lugar, se estudiaron los 97 pacientes con fibrosis hepática F3. Recibieron tratamiento doble 40 (41,2%) y respondieron 19, lo que implica una RVS del 47.5%.

Se han tratado con AADs 60 (61,8%) pacientes y, tras excluir 20 pacientes sin seguimiento suficiente (12 “EOT” y 8 “en tratamiento”), se ha obtenido una RVS del 92.5% (37/40 pacientes).

Por último, de los 248 pacientes con F4 o cirrosis hepática, 83 (33.4%) recibieron tratamiento doble y la RVS fue del 16.8% (14/83 pacientes). El 20.2% (17/83) de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento por efectos adversos (“abandono” o “suspensión”).

El tratamiento con AADs se ha realizado en 173 (69.7%) pacientes. Tras excluir a 26 pacientes (17 "en tratamiento" y 9 "EOT") por falta de seguimiento suficiente, la RVS fue del 87% (128/147).

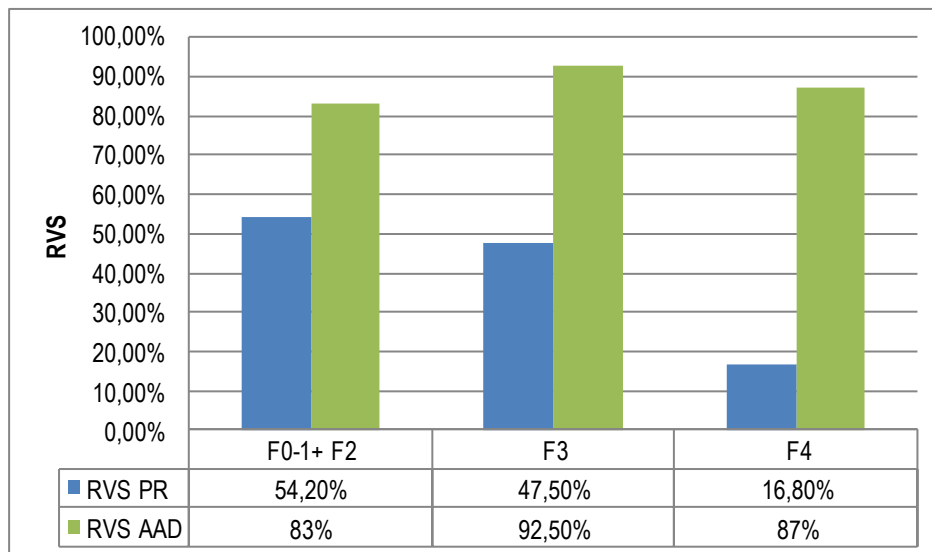


Figura 11: Respuesta al tratamiento según grado de fibrosis

4. DISCUSIÓN

4.1. PREVALENCIA DE LA COINFECCIÓN

La prevalencia de coinfección por VIH y VHC en nuestra cohorte de pacientes del Hospital Universitario de Basurto ha sido del 43.72% en Enero de 2013 y del 27.57% en Diciembre de 2016. Esto supone que la prevalencia de la coinfección por VHC en nuestros pacientes infectados por VIH ha descendido en un 16% a lo largo de los 4 años analizados.

El hecho de que cada vez haya menos pacientes coinfectados se relaciona con un cambio en los últimos años en los factores que determinan la coinfección.

Por un lado, el aumento de la eficacia de los nuevos tratamientos para la hepatitis C ha contribuido al descenso de su prevalencia. Por otro lado, se constata una disminución de la tasa de infección por VHC en los pacientes infectados por VIH debido a la disminución del número de personas que se contagian a través del consumo de drogas por vía parenteral. En la última década la forma de contagio más frecuente del VIH ha sido la vía sexual, pasando el uso de drogas al segundo lugar ¹⁴.

A la disminución del contagio por este tipo de consumo de drogas, ha contribuido la extensión de los programas de reducción de daños con el intercambio de jeringuillas.

En nuestro estudio no hemos analizado los factores epidemiológicos que influyen en la coinfección; sin embargo, parece razonable afirmar que los cambios anteriormente mencionados también se han producido en nuestra población de estudio.

Esta disminución de la coinfección VIH/VHC también se ha constatado en estudios realizados tanto en España como a nivel internacional. Existe un trabajo multicéntrico español^{15 16}, realizado por GeSIDA (Grupo de trabajos sobre Sida de la Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica) en los años 2002, 2009 y 2015, en el que se observa una disminución de la infección activa por VHC en pacientes con VIH, desde el 54% inicial al 34% y al 22,1%, a lo largo de esos años. Otros estudios españoles también corroboran este descenso de la incidencia. En un estudio llevado a cabo en un hospital de Andalucía¹⁷ en el que se realiza un seguimiento de pacientes coinfectados desde el 2008 hasta el 2013, se ve un descenso en la prevalencia de coinfección de un 49% a un 37%. En otro estudio transversal y multicéntrico⁴ realizado en 21 hospitales también de la Comunidad de Andalucía, la prevalencia observada en 2015 fue aún más baja, del 18.9%.

Esta misma tendencia ha sido igualmente observada en otras cohortes europeas y en EEUU¹⁸. Los datos de 2014 del grupo EuroSIDA muestran que en Europa la infección activa por VHC en pacientes VIH se sitúa en el 22.8%¹⁹.

4.2. EDAD, SEXO Y GRADO DE FIBROSIS

La edad media de nuestra población es de 50 años. Alrededor de los 50 años es donde se concentra la mayor parte de los casos de hepatitis C en España y corresponde a los pacientes nacidos entre 1960 y 1970⁵. Esto se debe a que la mayoría de esos pacientes se habrían infectado cuando eran jóvenes, principalmente por el uso de drogas vía parenteral, lo cual también facilitaba la coinfección por VIH.

Nuestra media de edad coincide con la observada en estudios realizados en el País Vasco²⁰ y en la Comunidad de Madrid²¹, donde se señala que la mayor seroprevalencia del VHC se encontraba en el grupo de edad de 40 a 59 años. En el estudio multicéntrico de Gesida del 2015 la edad media también fue de 50 años²².

La edad de nuestros pacientes coinfectados por VIH/VHC supone que se trata de una población con comorbilidades asociadas a la edad y al VIH y que se encuentra polimedificada, lo que representa un mayor riesgo de interacciones medicamentosas que pueden complicar el tratamiento del VHC con los nuevos AADs.

En la población estudiada hemos observado un predominio de hombres (70%) frente a mujeres (30%), similar a lo observado en otros estudios (70-80%)^{4 18 22}. Históricamente ha existido un predominio de hombres en las cohortes de pacientes infectados por VIH, relacionado inicialmente con el consumo de drogas por vía parenteral, mucho más elevado en la población masculina, y en la última década con la mayor incidencia de la transmisión sexual en hombres que practican sexo con hombres.

En cuanto al grado de fibrosis, los estadios más frecuentemente observados en nuestra población han sido los grados F4 o cirrosis en el 36,7% y grados F0-1 en el 30.2%; mientras que los grados F2 y F3 han supuesto el 18.6% y el 14.3% respectivamente.

Esto supone que algo más de un tercio de nuestros pacientes tiene cirrosis. Esta alta prevalencia de cirrosis probablemente se deba a que nuestra cohorte acumula muchos pacientes que llevan infectados más de 25 años por ambos virus. Se conoce que la infección por VHC cronifica en el 50-85% de los pacientes y se estima que un 20-30% de los pacientes con hepatitis crónica por VHC desarrollarán cirrosis en los siguientes 25-30 años, aunque en los pacientes coinfectados, como es nuestro caso, la velocidad de progresión de la fibrosis hepática es mayor, alcanzando el 50%⁵.

En otros estudios españoles realizados en el año 2015^{4 22}, la prevalencia del estadio F4 o cirrosis ha sido menor (23% y 21%, respectivamente) pero en ambos casos, por tratarse de estudios de corte transversal, los pacientes incluidos eran exclusivamente los que tenían una infección activa por VHC en el momento de realizar el estudio; es decir, que no estuvieran tratados o que no hubieran respondido a tratamientos previos frente al VHC. Por la priorización de los pacientes cirróticos para el tratamiento del VHC una gran parte de estos pacientes en esos centros participantes ya había sido tratada y los pacientes con RVS ya no se incluyeron.

En la mayoría de los estudios el grupo de pacientes con el menor grado de fibrosis (grado F0-F1) es el más representado, en gran parte porque son los pacientes que están pendientes de ser tratados.

4.3. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS

En cuanto a la distribución de los genotipos del VHC, el más frecuente en nuestra población ha sido el genotipo 1 (50,5%), con los subtipos 1a (36.05%) y 1b (9,2%). El segundo en orden de frecuencia ha sido el genotipo 3 (27.9%), seguido por el genotipo 4 (20%) y por último, el genotipo 2 (1.6%).

Nuestro estudio confirma la diferente distribución genotípica que se produce en los pacientes coinfectados por VIH/VHC respecto a los pacientes mono infectados por VHC.

Aunque la distribución de genotipos en las poblaciones depende en gran medida del lugar geográfico, en España los genotipos más frecuentes en mono infección estimados por el "Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de Salud (PEAHC)" ²³ en el año 2014 son el subtipo 1b (43.8%), seguido por el subtipo 1a (25,5%), posteriormente, el genotipo 3 (19.6%), y en último lugar, el genotipo 4 (8%) y el genotipo 2 (3,1%). El genotipo 1b se ha asociado con el contagio a través de transfusiones sanguíneas con anterioridad al año 1992 y con los procedimientos médicos no seguros antes de la introducción del material de inyección de un solo uso en el año 1975.

En cambio en los pacientes coinfectados la epidemiología del VIH juega un papel muy importante. La principal vía de contagio del VHC en pacientes infectados por VIH ha sido el uso de drogas por vía parenteral, lo que ha supuesto la introducción sobre todo de los genotipos 1a y 4 pero también del genotipo 3 en las personas que consumen drogas por vía parenteral a nivel europeo ²⁴, y por ello, predominan estos genotipos frente al 1b y el 2.

Nuestra distribución de genotipos es similar a la de otros estudios como el multicéntrico español y el de la Comunidad andaluza ⁴²² excepto por una leve mayor proporción del genotipo 3 respecto al genotipo 4. En el estudio Gesida en el año 2002 el genotipo 3 se situaba por delante del genotipo 4 y en el año 2015 se invierte

esta posición: el genotipo 3 causó el 27% de las infecciones en 2002, y el 15.5% en 2015; en el caso del genotipo 4, los valores para el mismo periodo fueron 18% y 24.5%, respectivamente. Los autores de esos trabajos relacionaron este cambio con la mayor eficacia relativa del tratamiento doble con interferón pegilado y ribavirina sobre el genotipo 3 ²².

4.4 RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS EN NUESTRA POBLACIÓN

El tratamiento doble con interferón-pegilado y rivabirina (PR), se ha empleado en solo el 30% de los pacientes de nuestra población. La RVS alcanzada en los pacientes que completaron el tratamiento fue pobre (40%) pero similar a la lograda en otros estudios de pacientes coinfectados por VIH/VHC ²⁵.

Además, la tasa de efectos adversos que supusieron la interrupción del tratamiento del VHC fue alta, del 14%.

Esta elevada tasa de efectos secundarios es similar a la encontrada por otros autores y la causante de la baja adherencia y los numerosos abandonos de la medicación. En el caso del interferón, su uso está limitado por sus contraindicaciones, entre las que se encuentran la patología psiquiátrica y la cirrosis descompensada. Tenemos que tener en cuenta que aproximadamente un tercio de nuestra población tiene cirrosis y que muchos de estos pacientes presentan comorbilidades médicas y psiquiátricas importantes, lo cual ha limitado en gran medida el uso del interferón en esta población.

Los resultados han sido totalmente diferentes con los AADs. En un plazo de aproximadamente 3 años (desde finales del 2013 a Diciembre del 2016) han sido tratados un 36% de los pacientes, siguiendo las pautas de priorización de Osakidetza ya mencionadas.

La tasa de RVS alcanzada con los AADs ha sido del 87.3% como tratamiento de primera línea y del 86.1% como tratamiento de rescate tras fracaso del tratamiento doble con interferón-pegilado y ribavirina. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por el resto de grupos de estudio donde los AADs consiguen una muy alta tasa de respuesta del VHC en los pacientes coinfectados con VIH. Es importante recalcar que esta tasa de RVS es la misma que la obtenida en los pacientes

monoinfectados y que, además, no se ve modificada por el tratamiento previo frente al VHC con interferón-pegilado y ribavirina ^{7 26}. Incluso tras el fracaso de una primera línea de AADs, cuando se utilizaron otros AADs de segunda línea como tratamiento de rescate en un grupo de 17 pacientes, la RVS fue del 100% en los 14 pacientes con seguimiento adecuado. Esto implica que los AADs son igual de efectivos tanto como tratamiento de primera línea como en tratamientos de rescate a la doble terapia previa y a los AADs de primera línea.

Los primeros AADs se realizaron con una combinación del tratamiento doble de interferón-pegilado con ribavirina junto con inhibidores de la proteasa de primera generación. Se trataron 17 pacientes y se alcanzó una RVS del 70.5%. Esta tasa de respuesta resulta claramente superior a la del tratamiento doble (40%) pero menor a la alcanzada con los AADs sin interferón (87%) y por ello, en la actualidad estas combinaciones de tratamiento doble e inhibidor de la proteasa ya no se utilizan.

Además de ser fármacos altamente eficaces, los AASs son muy bien tolerados. En nuestro estudio tan solo 3 pacientes, lo que supone el 1.1%, tuvieron que abandonar el tratamiento por efectos secundarios.

A pesar de que los AADs tienen un perfil de seguridad excelente, todavía tenemos que tener en cuenta la polimedicación que reciben los pacientes coinfectados. Es preciso conocer las interacciones medicamentosas que pueden producirse entre algunos AADs y algunos fármacos antirretrovirales, recomendándose una cuidadosa evaluación de esas posibles interacciones para prevenir efectos adversos o fallos del tratamiento²⁷.

De los 17 pacientes que fracasaron con una primera línea de AADs, 3 no se han podido incluir en segundas líneas de tratamiento con AADs por falta de opciones terapéuticas eficaces y se encuentran a la espera de nuevas opciones terapéuticas. Se están probando nuevas combinaciones en diversos ensayos clínicos con resultados muy satisfactorios que podrían solucionar este problema. Existe una gran esperanza en que los AADs puedan conseguir la eliminación viral en prácticamente todos los pacientes.

4.5 RESPUESTA SEGÚN GENOTIPO

La respuesta del tratamiento del VHC en base a los diferentes genotipos ha sido en líneas generales la esperada tanto con el tratamiento doble con interferón-pegilado y ribavirina como con los AADs.

Los pacientes con genotipo 1 han obtenido con el tratamiento doble una RVS del 25% y con los AADs una RVS del 88,4%.

Los pacientes con subtipo 1a han respondido de manera similar a lo comentado para el genotipo 1 globalmente. En el caso del subtipo 1b, solo 10 pacientes fueron tratados con tratamiento doble y ninguno alcanzó una RVS. El número tan pequeño de pacientes no nos permite sacar ninguna conclusión de esta nula respuesta. Los pacientes con genotipo 1B que fueron tratados con AADs obtuvieron por el contrario una RVS del 84%.

Podemos considerar que, globalmente, el genotipo 1 responde mal al tratamiento doble con interferón-pegilado y ribavirina pero consigue una respuesta excelente con los AADs.

Del grupo de pacientes con genotipo 2 tampoco se pueden extraer conclusiones porque solo se han tratado 3 pacientes con el tratamiento doble y otros 3 con AADs.

Los pacientes con genotipo 3 que recibieron tratamiento doble han obtenido una RVS del 63,4%, lo que supone la mejor respuesta alcanzada con este tratamiento. Además, la RVS con los AADs fue del 89.1%.

El tratamiento doble frente al genotipo 3 consigue una eficacia claramente superior (63%) a la que se obtiene con los genotipos 1 y 4 (alrededor del 25%). Por su buena respuesta al tratamiento con interferón-pegilado y ribavirina, este genotipo era el mejor escenario de tratamiento posible antes de la introducción de los AADs. La respuesta del genotipo 3 a los AADs en nuestro estudio (89.1%) ha sido mejor que la esperada, teniendo en cuenta que en pacientes con este genotipo 3 y cirróticos se ha observado una RVS en torno al 60%³. En pacientes cirróticos con genotipo 3 todavía se ha mantenido en algunos casos la indicación del interferón pero con el desarrollo de nuevos AADs en poco tiempo esta indicación desaparecerá⁵.

Por último, los pacientes con genotipo 4 de nuestro estudio que recibieron tratamiento doble alcanzaron una RVS del 23.6% y mientras que con los AADs la RVS fue del 89.1%. Por lo tanto, la respuesta del genotipo 4 a ambos tratamientos es muy similar a la que hemos comentado para el genotipo 1; es decir, las tasas de curación son muy pobres con el tratamiento doble pero excelentes con los AADs.

Con estos resultados podemos concluir que actualmente los genotipos 1 y 4 han dejado de ser considerados difíciles de tratar y son los que tienen disponibles mayor número de combinaciones de AADs ⁵.

4.6 RESPUESTA SEGÚN FIBROSIS

En primer lugar, del grupo de pacientes con fibrosis leve-moderada (F0-1 y F2), un 25% recibió tratamiento doble con interferón-pegilado y rivabirina alcanzando una RVS del 54.2%, y un 6.6% se trató con AADs con una RVS del 83%.

Se puede observar que la respuesta al tratamiento doble en los pacientes con un grado de fibrosis bajo es relativamente buena (54,2%), si la comparamos con la respuesta global de todos los tipos de fibrosis (40%). En cuanto al tratamiento con AADs la tasa de curación es alta (83%); sin embargo, se ha pautado a una pequeña proporción de pacientes con fibrosis leve-moderada debido a la aplicación de los criterios de priorización de tratamiento de Osakidetza. Además, una parte de los pacientes con fibrosis F0-1 y F2 se trataron debido a la presencia de complicaciones extrahepáticas, lo cual puede justificar esa ligera menor tasa de curación con los AADs con respecto a los pacientes con fibrosis F3 y F4, cuyos resultados se comentan a continuación.

En segundo lugar, de los pacientes con fibrosis hepática F3, el 41.2% recibió tratamiento doble con una RVS del 47.5%, y el 61.8% se han tratado con AADs, con una RVS del 92.5%.

Los pacientes con F3 fueron los que más se trataron con PR con una RVS aceptable, aunque inferior a la alcanzada en los pacientes con fibrosis leve. Los AADs en cambio, mantienen su eficacia e incluso la incrementan respecto a los F0-1 y F2, a pesar del mayor grado de fibrosis.

Por último, de los pacientes con F4 o cirrosis hepática, el 33.8% recibió tratamiento doble y la RVS fue del 16.8%. En este grupo el 20.2% de los pacientes tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos adversos. El tratamiento con AADs se ha pautado en el 69.7% de los pacientes, con una RVS del 87%.

El mayor porcentaje de pacientes tratados con AADs corresponde a los pacientes con F4, nuevamente debido a los criterios de priorización de tratamiento de Osakidetza. Como hemos mencionado, el tratamiento doble no siempre se podía pautar a los pacientes con cirrosis por el riesgo de descompensaciones. Además, podemos observar que en este grupo de F4, el grado de fibrosis máxima condiciona una escasa RVS al tratamiento doble (16,8%) (mucho más baja que la alcanzada en los grupos de pacientes con menos fibrosis), y una elevada tasa de efectos adversos (20%, lo que supone un 6% más de interrupciones de tratamiento que la media producida con tratamiento doble en todos los pacientes). En cambio, con los AADs, a pesar del avanzado grado de fibrosis, la RVS alcanzada es igual a la que consiguen los pacientes con menores grados de fibrosis.

Por lo tanto, los regímenes con AADs son altamente eficaces ya que, independientemente del grado de fibrosis, consiguen tasas de RVS cercanas al 90% y tienen muy pocos efectos adversos.

Sin embargo, ocurre lo contrario con los tratamientos con peg-interferón y ribavirina donde cuanto mayor es la fibrosis hepática menor es la eficacia del tratamiento y mayor el riesgo de padecer efectos adversos.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio son similares a los obtenidos por otros grupos y apoyan las guías actuales de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) ²⁸ y del PEAHC ²³ que recomiendan prescribir regímenes de tratamiento con AADs a todos los pacientes coinfectados independientemente del grado de fibrosis.

Alcanzar la RVS, o lo que es lo mismo la curación de la infección por VHC, tiene una gran importancia ya que no sólo se disminuyen los eventos hepáticos y la mortalidad de causa hepática, sino que también se ha demostrado que disminuye la progresión de las enfermedades asociadas al VIH y la mortalidad de causa no hepática, independientemente del grado de fibrosis ³.

La curación de la infección por VHC mejora o detiene la progresión de la enfermedad hepática. Sin embargo, la regresión de la fibrosis no es universal, por lo que no en todos los pacientes se produce la curación de la enfermedad hepática⁵. En general, los pacientes con fibrosis leve-moderada (F0-F1-F2) curados del VHC van a presentar una regresión de la fibrosis pero en aquellos con fibrosis avanzada (F3 y, sobre todo F4) su daño estructural hepático no siempre va a regresar. Estos pacientes deben continuar en seguimiento clínico ya que el riesgo de complicaciones (especialmente de hepatocarcinoma) va a disminuir pero no va a desaparecer. Por este motivo las recomendaciones actuales incluyen la realización a los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis de un *screening* ecográfico para hepatocarcinoma dos veces al año, y una endoscopia digestiva alta para detectar posibles varices esofágicas²⁹.

4.7. RETOS PARA EL FUTURO

Debido a la gran eficacia alcanzada con los tratamientos AADs, el objetivo actual a nivel global es intentar la erradicación del virus de la hepatitis C en las próximas décadas, lo que supone un importante reto debido a la enorme prevalencia de la infección por VHC.

En primer lugar, hay que superar la barrera económica que supone el alto precio de los AADs, para que todos los pacientes tengan acceso a un tratamiento eficaz no solo en los países desarrollados sino también, en los que se encuentran en vías de desarrollo.

El otro gran desafío que se presenta es conseguir la identificación de los pacientes infectados por VHC que desconocen que se encuentran infectados porque muchos de ellos están asintomáticos (se estima que suponen un 40% del total). Para ello es fundamental implantar programas de *screening* serológicos en la población que permitan detectar a estos pacientes infectados para así poder tratarlos y prevenir tanto nuevos casos y como reinfecciones.

Además, varios grupos de investigación están trabajando en el desarrollo de una vacuna eficaz contra la hepatitis C pero deben superar barreras importantes como son: la gran variabilidad genética del VHC, sus múltiples mecanismos de

persistencia, la respuesta inmune relativamente pobre del huésped, la falta de modelos animales y la dificultad para manipular el VHC in vitro³⁰.

4.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de nuestro estudio es que por ser retrospectivo no hemos podido disponer de algunos datos tales como el grado de fibrosis en el 5% de los pacientes o el genotipo viral en el 1.6%. Así mismo, en el análisis del tratamiento por genotipos, el número de pacientes con el genotipo 2 era tan pequeño que no se han podido extraer conclusiones.

5. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

- En nuestro estudio hemos confirmado que la prevalencia de la coinfección VIH/VHC está descendiendo en los últimos años (del 43,7% al 27,5%), debido al aumento de la eficacia de los tratamientos para la hepatitis C y a la disminución del consumo de drogas por vía parenteral.
- Los genotipos virales más frecuentes en nuestra población son similares a los encontrados en España y en países europeos, predominando el 1a, el 3 y el 4, que se relacionan con el consumo de drogas por vía parenteral a nivel europeo.
- Los tratamientos dobles con interferón-pegilado y ribavirina utilizados hasta el año 2013 han sido poco eficaces en nuestros pacientes (RVS del 40%) y con una alta tasa de efectos secundarios (14%) que obligaban a la interrupción del tratamiento.
- Con los AADs se ha producido una revolución terapéutica alcanzando nuestros pacientes coinfectados por VIH/VHC, al igual que lo observado en otros estudios, altísimas tasas de RVS (87%), similares a las de los pacientes monoinfectados, con mínimos efectos secundarios (1%), tanto en pacientes naïve como en previamente tratados que habían fracasado con tratamientos dobles o con primeras líneas de AADs.
- Se ha observado una excelente respuesta a los AADs con independencia del genotipo viral; si bien, el número de pacientes con genotipo 2 ha sido escaso y no permite extraer conclusiones.
- Los pacientes con mayor grado de fibrosis (F4) y por lo tanto, más difíciles de tratar, son los que más se benefician de los tratamientos con AADs y alcanzan RVS similares a los pacientes con menor fibrosis.
- El reto principal para el futuro es conseguir la erradicación viral. Para ello hay que superar las barreras económicas que impiden que todos los enfermos tengan acceso a los AADs, establecer programas de screening eficaces que detecten a todos los pacientes asintomáticos y desarrollar una vacuna eficaz.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Hernandez MD, Sherman KE. HIV/HCV Coinfection Natural History and Disease Progression, A Review of The Most Recent Literature. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 Nov; 6(6): 478–482.
2. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV Coinfection With Hepatitis C Virus: Evolving Epidemiology and Treatment Paradigms. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul 15; 55(Suppl 1): S33–S42.
3. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, López-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):728-36.
4. Rivero-Juarez, A, Gutierrez-Valencia A, Castaño M, Merino D, Neukam, K, Ríos-Villegas M, et al. Dimension of chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients in the interferon-free era: an overview from south Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Nov;34(11):2247-55.
5. Albillos Martínez A, Cañada Merino JL, Molero García JM, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón Marco MA, et al. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria. [Internet]. Madrid: Luzán 5; 2017 [citado: 23 Mar 2017]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/02/Recomendaciones-hepatitis-C-en-Atenci%C3%B3n-Primaria.pdf>
6. Chopra S, Arora S. Patient evaluation and selection for antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection. *UptoDate* [Internet]. 2016 Oct [citado: 23 Mar 2017]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/patient-evaluation-and-selection-for-antiviral-therapy-for-chronic-hepatitis-c-virus-infection?source=search_result&search=hepatitis+c&selectedTitle=7~150
7. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfecting patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med*. 2016 Ago 01;18(4):284-291.

8. Hawkins C, Grant J, Ammerman L, Palella F, Mclaughlin M, Green R, et al. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71 (9):2642-2645.
9. Rockstroh JK. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the HIV-infected patient. *UptoDate* [Internet]. 2017 Mar [citado: 23 Mar 2017]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?source=search_result&search=c+hepatitis&selectedTitle=26~150
10. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. AEEH [Internet]. 2017 Mar [citado: 23 Mar 2017]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/03/documento-consenso.pdf>
11. Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, Von Wichmann M, Montero M, Galindo M, et al. Eradication of HCV and non-liver-related non-AIDS-related events in HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2017 Jan 21.
12. Carrión, JA. Utilidad del Fibroscan[®] para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:415-23.
13. Njei B, McCarty T, Luk J, Ewelukwa O, Ditah I, Lim, J. Use of transient elastography in patients with HIV-HCV coinfection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Oct;31(10):1684-1693.
14. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzameczer D, Rubio R, et al. Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): Rationale, organization and initial results. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007 Jan;25(1):23-31.
15. Gonzalez-Garcia JJ, Mahillo B, Hernandez S, Pacheco R, Diz S, García P, Esteban H, et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. *Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01.* *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:340-8.

16. González-García J, Navarro C, Condes E et al. [Evolución de la prevalencia de la coinfección por VHC, características de la hepatopatía y tratamiento específico en pacientes infectados por VIH en España. Estudio Gesida 57/07. Abstract # PO-41]. In: IV Congreso Nacional de GeSIDA. Toledo, Spain; 2012.
17. Cifuentes C, Mancebo-Hermández M, Pérez-Navarro E, Recio E, Monje-Agudo P, Valiente A, et al. Cambios en la prevalencia y distribución genotípica de la coinfección por el virus de la hepatitis C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(2):110-112.
18. Cotte L, Pugliese P, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, Duvivier D, et al. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfecting patients. *BMC Infect Dis*. 2016 Jul; 16:345.
19. Peters L, Mocroft A, Lundgren J, Grint D, Kirk O, Rockstroh JK. HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(Suppl 6): S13.
20. I Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco: Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. [Internet]. 2011 Dic. [citado: 23 Mar 2017]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/vacunas_epidem/es_4330/adjuntos/seroprevalencia.pdf
21. Garcia L, Ordobas M, Sanz JC, Ramos B, Gutierrez A, Astray J, et al. Prevalence of hepatitis C antibodies in the population aged 16-80 years in the Community of Madrid 2008-2009. *J Med Virol*. 2015 Oct;87(10):1697-701.
22. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Mar; 3(2): ofw059.
23. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. 2015 May [citado: 23 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/>

[enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf](#)

24. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 Ene; 61(1): 77–87.
25. Mancebo M¹, Real LM, Mira JA, Recio E, Pérez E, Monje-Agudo P, et al. Changes in the response to treatment against chronic hepatitis C between 1999 and 2015: data from a prospective cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;28(11):1253-7.
26. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, et al. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus–coinfected Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13–HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 15;63(6):763-70.
27. Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 1;62(5):561-7.
28. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):199-236.
29. Chopra S, Pockros PJ. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. *UptoDate* [Internet]. 2017 Ene. [citado: 23 Mar 2017]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection?source=search_result&search=hepatitis+c&selectedTitle=1~150
30. Liang TJ. Current progress in development of hepatitis C virus vaccines. *Nat Med*. 2013 Jul;19(7):869-78.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Josu Baraia-Etxaburu, especialista en Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto, por su gran implicación y asesoramiento en este trabajo, y sobre todo por la motivación y el apoyo recibido.

A la Dra. Sofía Ibarra, especialista en Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto, por sus orientaciones basadas en su experiencia diaria con los pacientes coinfectados por VIH/VHC, y por el desarrollo de la base de datos de nuestro estudio. Y al resto de miembros del Servicio de Enfermedades Infecciosas por su apoyo y colaboración en la realización de este trabajo y por la revisión crítica del manuscrito final.

Al servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Basurto, por facilitarnos algunos de los datos epidemiológicos de los pacientes.

A Guillermo Alfageme, asesor informático del Servicio de Enfermedades Infecciosas, por su colaboración en el análisis de los datos.

A mi familia y a Eduardo Rodríguez por su apoyo y sus ánimos constantes, fundamentales durante toda la carrera y la elaboración de este trabajo.

Y por último, a todos los pacientes con coinfección VIH/VHC, que han hecho posible este estudio y a quienes van dirigidos nuestros esfuerzos para mejorar su atención diaria.