



# UNIVERSIDAD DE GRANADA

## **EFFECTIVIDAD DE LA TRIPLE Y DOBLE TERAPIA EN PRACTICA CLÍNICA EN VHC-NAIVE Y RETRATADOS: IMPORTANCIA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA. DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL.**

***Rubén Berenguer Guirado***

Granada, 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: Rubén Berenguer Guirado

ISBN: 978-84-9163-397-1

URI: <http://hdl.handle.net/10481/47833>

*A mi abuelo,  
que me enseñó el valor de la dedicación  
y del esfuerzo*



## **AGRADECIMIENTOS**

---

Para que esta tesis haya sido posible, ha sido necesario mucho esfuerzo y tiempo no solo por mi parte, si no de otras personas que me han ayudado a poder terminarla con la máxima calidad posible o, simplemente, con su apoyo.

En primer lugar, tengo que agradecer a Javier Salmerón que me haya brindado la oportunidad de poder participar en su grupo de investigación y realizar la tesis. También ha sido el Jefe de la Unidad donde me he formado como especialista en Aparato Digestivo, el Hospital Universitario San Cecilio de Granada, mi casa durante 4 años, con magníficos profesionales de los que he aprendido a desarrollar mi profesión con soltura y evidencia científica.

Por otro lado, no hubiera sido posible terminar esta tesis sin la ayuda de mi directora Rosa Quiles. Ha confiado en mi a pesar de mis dudas iniciales y siempre ha estado disponible para mi y mis numerosísimos interrogantes. Ha sido un placer compartir ese tiempo con ella y su melliza morena, Ana Martín. Tampoco me quiero olvidar de Paloma Muñoz, que me ha ayudado a entender el análisis estadístico y ha colaborado estrechamente en el proyecto.

Por supuesto, estoy agradecido a todos los profesionales de los 38 hospitales que han participado en el proyecto, por enviar los datos de sus pacientes y formar parte del registro español que hemos realizado.

Mi familia también ha sido fundamental en este proyecto. Mis padres me han dado una vida de oportunidades, siendo ellos un ejemplo de tenacidad y generosidad. Han sido un apoyo y lo seguirán siendo, como lo son mi hermana, abuela, titos y primos.

A mi coR, María del Moral, compañera de penas y muchas alegrías durante mi residencia y con la que me embarqué en el doctorado. No elegimos ser compañeros durante los 4 años pero ha terminado siendo una parte muy especial de mi vida.

A Censi, que ha soportado de primera mano las horas enfrente del ordenador. Su confianza ciega y su enorme cariño son ya un premio para mí.

También quisiera agradecer a mis amigos que hayan formado parte de mi vida tantísimo tiempo.











---

## **ABREVIATURAS**

---

**Aa** : aminoácidos

**AADs** : antivirales de acción directa

**ADVP** : adictos a drogas por vía parenteral

**ALT** : alanina aminotransferasa

**Anti-VHC** : anticuerpos anti-VHC

**ARN** : ácido ribonucleico

**ARN-VHC** : ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C

**AST**: aspartato aminotransferasa

**BOC** : boceprevir

**BOC-TGR** : tratamiento guiado por la respuesta con BOC

**BOC44** : tratamiento con boceprevir 44 semanas.

**CH** : cirrosis hepática

**CHC** : carcinoma hepatocelular / hepatocarcinoma

**CLDN1** : claudina 1

**CV** : carga viral

**EGFR** : factor de crecimiento epidermoide

**ELISA** : *enzyme-linked immunosorbent assay* / ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

**EPO** : eritropoyetina

**ET** : elastografía de transición

**FS** : fibroscan

**GMP** : monofosfato de guanosina

**GTP** : guanosina trifosfato

**Hb** : hemoglobina

**IFN** : interferón

**IFN-I-3** : interferón lambda 3

**IMC** : índice de masa corporal

**IMPDH** : Inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa

**IMPDH** : inosina monofosfato deshidrogenasa

**ISG** : *interferon-stimulated genes* / genes estimulados por interferón

**ITT** : intención de tratar

**kPa** : kilopascales

**LDLr** : receptor de lipoproteína de baja densidad

**mITT** : intención de tratar modificada

**mRE** : membrana del retículo endoplasmático

**NR** : respondedores nulos

**NS** : no significativo

**nt** : nucleótidos

**NTRs** : nontranslated regions / regiones no codificantes

**OCN** : ocludina

**ORF** : open reading frame / marco de lectura abierto

**PCR** : reacción en cadena de la polimerasa

**PegIFN** : interferón pegilado

**PR** : respondedores parciales

**R** : recidivantes

**RAV** : variantes de aminoácidos asociadas a resistencia

**RBV** : ribavirina

**RDP** : difosfato de ribavirina

- RdPp** : ARN polimerasa ARN-dependiente
- RF** : recombinant forms / formas recombinantes
- RMP** : monofosfato de ribavirina
- RTP** : trifosfato de ribavirina
- RVP** : respuesta virológica precoz
- RVR** : respuesta virológica rápida
- RVRe** : respuesta virológica rápida extendida
- RVS** : respuesta virológica sostenida
- RVS12** : respuesta virológica sostenida a las 12 semanas postratamiento
- Síndrome DRESS** : síndrome de hipersensibilidad sistémico con eosinofilia
- SNP** : polimorfismos genéticos de un solo nucleótido
- SOF/VEL/VOX** : sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir
- SR-B1** : receptor scavenger B1
- T12** : 12 semanas de tratamiento
- T8** : 8 semanas de tratamiento
- TE** : pacientes retratados
- Th-1** : linfocitos T *helper* 1
- Th-2** : linfocitos T *helper* 2
- TN** : pacientes naïve
- TNF-a** : factor de necrosis tumoral a
- TVR** : telaprevir
- VHB** : virus de la hepatitis B
- VHC** : virus de la hepatitis C
- VIH** : virus de la inmunodeficiencia humana
- VLDL** : lipoproteínas de muy baja densidad



---

## **RESUMEN**

---

### **Introducción**

El virus de la hepatitis C es un problema de salud global. Se estima que en 2005 había 184 millones de personas en el mundo con anticuerpos anti-VHC positivo, encontrándose un incremento de la prevalencia del 2,3% respecto a 1990. Así mismo, el VHC es responsable de 366000 muertes anuales debido al desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma.

Durante décadas, el tratamiento estándar para la infección crónica por virus de la hepatitis C combinaba el interferón pegilado y ribavirina, que conseguía una respuesta virológica sostenida a las 24 semanas postratamiento en el 41% de los pacientes tratados. Con la aparición de la primera generación de inhibidores de la proteasa NS3/4A, telaprevir y boceprevir, esta proporción se ha visto incrementada en los ensayos clínicos en fase III hasta el 75% en los VHC genotipo 1, aunque el tratamiento se ha complicado debido a la tolerabilidad y a los efectos adversos que pueden aparecer. A pesar de esto, los ensayos clínicos no reflejan bien los pacientes que están siendo tratados en la práctica clínica, puesto que eran pacientes muy seleccionados y se incluyeron a pocos cirróticos. Por este motivo, se realizaron estudios que analizaron la eficacia y seguridad de la triple terapia en pacientes

con una enfermedad hepática avanzada, como es la cohorte de Acceso Precoz Francés (CUPIC), concluyendo que a pesar de las altas tasas de RVS, había una mayor tasa de efectos adversos, incluyendo muertes, descompensaciones cirróticas, alteraciones dermatológicas y anemias intensas, presentando entre el 51-54% de los pacientes tratados al menos un efecto adverso grave.

En España, se han tratado principalmente a pacientes con un alto grado de fibrosis hepática, debido a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, siendo un grupo más complejo y que presenta más comorbilidades que los que se encuentran en estadios más precoces.

## **Objetivos**

Por lo expuesto en la introducción, los objetivos de este estudio son:

- Objetivo principal:
  - Conocer en práctica clínica real la efectividad y seguridad del tratamiento con inhibidores de la proteasa de primera generación (telaprevir y boceprevir) de la infección crónica del virus de la hepatitis C, genotipo 1, tanto de los pacientes que nunca han sido tratados (pacientes naïve) como los previamente tratados (pacientes retratados).

- **Objetivos específicos:**
  - Estudiar si hay diferencias en la efectividad y efectos adversos entre pacientes F4 con respecto al resto (F0, F1, F2 y F3).
  - Comunicar e intercambiar experiencias para conseguir una mejor atención de los pacientes con hepatitis C.
  - Tener una plataforma para los clínicos/investigadores, que establezca las bases para abordar nuevos objetivos de interés, que se consideran relevantes para el tratamiento de la Hepatitis Crónica C en España, facilitando nuevas líneas de investigación en un futuro.

## **Materiales y Métodos**

Estudio observacional multicéntrico de cohorte abierta retrospectiva y prospectiva no experimental en la que han participado 38 hospitales españoles. Se han incluido pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1, tanto naïve como pacientes que fracasaron a un tratamiento previo, y que han sido tratados con la primera generación de inhibidores de la proteasa NS3/4A, boceprevir y telaprevir, junto con interferón pegilado y ribavirina. Los datos de la población del estudio, de los efectos virológicos y de los efectos adversos fueron recogidos durante el periodo de tratamiento y de seguimiento posterior.

## **Resultados**

Se han incluido 1057 pacientes, de los cuales 405 (38%) fueron tratados con boceprevir y 652 (62%) con telaprevir. De los pacientes totales, 319 (30%) eran naïve a tratamiento previo y 738 (70%) eran pacientes retratados, que se distribuían según la respuesta previa: 298 (28%) recidivantes, 123 (12%) respondedores parciales, 260 (25%) respondedores nulos y 57 (5%) con respuesta previa desconocida. La tasa de respuesta virológica sostenida al ser analizada por intención de tratar fue mayor en el grupo de telaprevir (65%) frente al de boceprevir (52%) ( $p < 0,000$ ). Sin embargo, al analizar por intención de tratar modificado no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Respecto al grado de fibrosis, el 56% de los pacientes incluidos en el estudio eran F4 y las mayores tasas de respuesta virológica sostenida se consiguieron en el grupo de los no F4, tanto en naïve como retratados. En el análisis multivariante por mITT se ha detectado que los pacientes recidivantes, IL28B CC y no F4 son factores que influyen en la consecución de la respuesta virológica sostenida; en cambio, el tipo de tratamiento (boceprevir o telaprevir) no era significativo. Las peores tasas de respuesta virológica sostenida la presentan los pacientes retratados respondedores nulos y con alto grado de fibrosis (F4), ya sean tratados con boceprevir (46%) o telaprevir (45%). El 28% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento. En la mayoría de los casos fue por no conseguir respuesta viral (51%), siendo más frecuente este hecho entre los pacientes retratados (57%) que

en los naïve (40%) ( $p = 0,01$ ). En cuanto a los efectos adversos hematológicos, la neutropenia aparecía con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con boceprevir (33% vs 20%,  $p = 0,000$ ); y la anemia y la plaquetopenia entre los pacientes F4 ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,025$ , respectivamente).

### **Conclusiones**

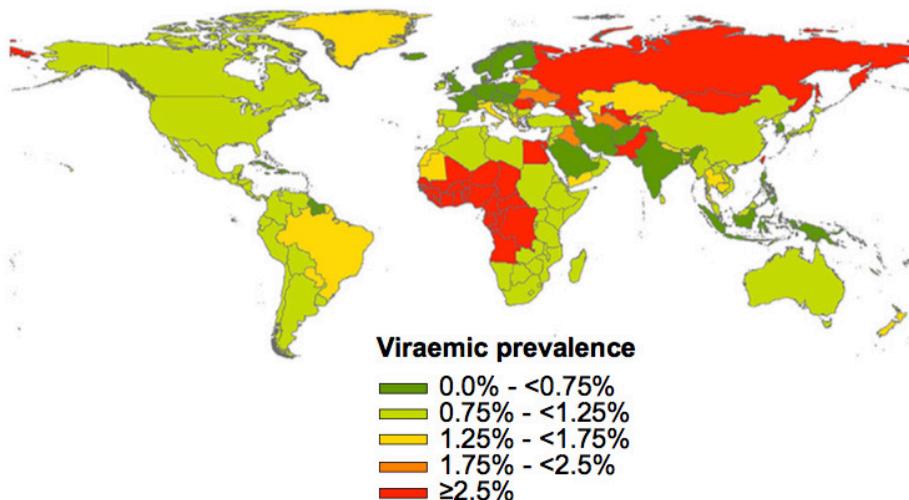
- En la práctica clínica real, con alta proporción de pacientes con fibrosis avanzada, la efectividad de la primera generación de IP fue alta, excepto para los pacientes retratados respondedores nulos.
- La fibrosis tiene gran importancia para alcanzar la RVS. Los pacientes no F4 alcanzan mayores tasas de RVS frente a los F4.
- El tratamiento con TVR y BOC tiene tasas de RVS similares.
- Los factores que influyen para conseguir la RVS son: recidivantes, IL28B CC y pacientes no F4.
- La causa más frecuente de interrupción del tratamiento es la no consecución de una respuesta viral (51%), que es más frecuente en pacientes retratados que naïve (57% vs. 40%, respectivamente).

- TVR provoca neutropenia en una mayor proporción de pacientes que BOC, pero la neutropenia grave es más frecuente con este último (33% BOC vs. 20% TVR).
- Los requerimientos transfusionales y de eritropoyetina son mayores cuando se utiliza TVR comparado con BOC.
- La anemia y trombocitopenia graves aparecen con mayor frecuencia entre los pacientes F4 frente a los no F4.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud global. Se estima que en 2005 había 184 millones de personas en el mundo con anticuerpos anti-VHC positivo (anti-VHC), encontrándose un incremento de la prevalencia del 2,3% respecto a 1990, con una incidencia de 4 millones de casos nuevos cada año en el mundo. España presenta una prevalencia moderada al igual que el resto de países del oeste de Europa, cuya estimación es del 2,4% y afectando a más de 900.000 personas (figura 1)<sup>(1)</sup>. Así mismo, el VHC es responsable de 366.000 muertes anuales en el mundo debido al desarrollo de cirrosis (CH) y hepatocarcinoma (CHC)<sup>(2)</sup>.



**Figura 1.** Distribución mundial de la tasa de prevalencia de la infección del VHC. (Figura modificada de Gower E y cols. J Hepatol 2014).

La causa más frecuente de transmisión del VHC es el consumo de drogas por vía parenteral (ADVP), que representa el 60% de las nuevas infecciones que ocurren por el virus en la actualidad. Además, este grupo de población representa un alto riesgo de contagio ya que entre el 60-80% presentan anti-VHC<sup>(3)</sup>. Anteriormente, la causa más frecuente de infección era por transfusión de hemoderivados, contagiándose un 10% de los pacientes receptores. Desde 1990, cuando comenzaron los métodos de screening para la detección de anti-VHC, casi se eliminó el riesgo, y desde 1999, con la introducción de la detección del ARN del VHC en los centros de transfusiones, se acortó el periodo ventana necesario para la detección de anti-VHC, disminuyendo el riesgo entre 5 y 10 veces más, es decir, aproximadamente un infectado por cada dos millones de transfusiones<sup>(4)</sup>. Otra vía a tener en cuenta es la transmisión vertical que ocurre en el 5,6% de los recién nacidos con madre infectada por VHC, estando muy relacionado con el nivel de viremia en el momento del parto<sup>(5)</sup>, y sin que se haya demostrado contagio a través de la lactancia materna, al ser los niveles de virus en la leche materna y calostro demasiado bajos como para infectar al recién nacido, no se recomienda si se presenta una coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>(6)</sup>. Así mismo, el hecho de ingresar en un hospital aumenta el riesgo de adquirir la infección, presentando el 67% de los pacientes con infección por VHC aguda un ingreso hospitalario como único factor de riesgo<sup>(7)</sup>. Otras formas de transmisión son la exposición a agujas contaminadas, sobre todo el personal de enfermería<sup>(8)</sup>, y la vía sexual, que aunque no es muy efectiva y el riesgo parece ser muy bajo, se han descrito casos entre personas promiscuas<sup>(9,10)</sup>.

## 1.2. HISTORIA NATURAL Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes infectados por el VHC desarrollan una forma crónica, es decir, persistencia del ARN del virus en el suero durante más de 6 meses desde el contacto, con el consecuente aumento del riesgo de desarrollo de CH y CHC. Sin embargo, alrededor del 15-40% del total de los pacientes presentarán un aclaramiento espontáneo del virus, que dependerá tanto de las características genéticas del virus como del sistema inmune del hospedador, en especial del polimorfismo en la región del gen IL28B<sup>(11)</sup>. En estos pacientes con aclaramiento espontáneo no se detectará el virus en el suero y se normalizarán los niveles de transaminasas. En cambio, entre el 75-85% de los paciente con una infección crónica, sobre el 20%-30% desarrollarán una CH y con un riesgo de aparición de CHC entre el 1,51% al 7,14% anual.

Se han identificado diferentes variables independientes que aumentan el riesgo de aparición de CHC, descompensación cirrótica y de muerte/trasplante. Estas son la alfa-fetoproteína, el género masculino y la ausencia de tratamiento con INF como factores independientes para el desarrollo de CHC; albúmina y bilirrubina total como factores independientes de descompensación de la CH; y plaquetas, albúmina, edad avanzada y presencia de varices esofágicas como factores independientes de muerte/trasplante<sup>(12)</sup>.

La mayoría de los pacientes que se infectan por el VHC permanecen asintomáticos, aunque un 25-35% pueden tener síntomas inespecíficos como anorexia, astenia, dolor abdominal o, en menor

medida, ictericia. También hay entidades extrahepáticas mediadas por inmunocomplejos que se asocian a la infección por VHC como la crioglobulinemia mixta esencial, acompañada de vasculitis cutánea y glomerulonefritis membranoproliferativa, así como trastornos linfoproliferativos como el linfoma de linfocitos B y la gammapatía monoclonal no explicada. También se ha asociado al síndrome de Sjögren, el líquen plano, la porfiria cutánea tarda, la diabetes mellitus tipo 2 y al síndrome metabólico<sup>(13)</sup>.

### **1.3. VIRUS DE LA HEPATITIS C**

#### **1.3.1. Propiedades del ARN-VHC y sus proteínas**

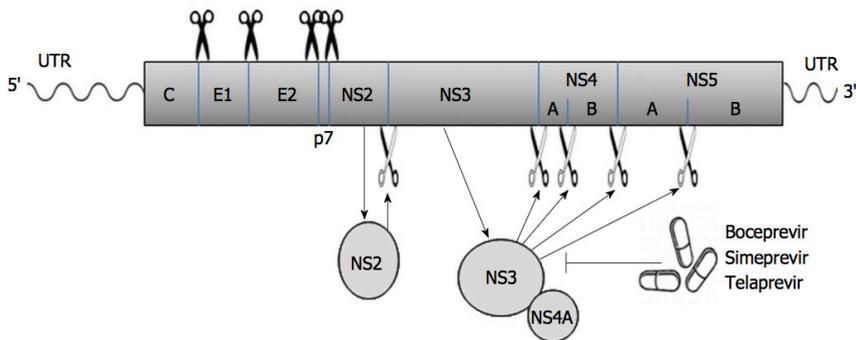
El VHC es un pequeño virus de unos 40-60 nm que pertenece a la familia *Flaviviridae*, del género *Hepacivirus*. Está compuesto por una sola cadena de ARN con polaridad positiva, con una nucleocápside viral constituida por una proteína citosólica llamada proteína Core. Así mismo, está envuelto por una bicapa lipídica que contiene dos proteínas transmembrana altamente glicosiladas (E1 y E2). A todo el conjunto se le denomina virión<sup>(14)</sup>.

El genoma viral presenta tres regiones bien diferenciadas: los extremos 5' y 3', que son no codificantes (nontranslated regions, NTRs) y un largo marco de lectura abierto (open reading frame, ORF) de más de 9.000 nucleótidos (nt). La variabilidad de la secuencia nucleotídica se distribuye por todo el genoma viral. El extremo 5' es la región más conservada, mientras que el complejo proteico de la envuelta (E1 y E2) es el más variable. Por este motivo, la región 5' es la que frecuentemente se usa para la detección del genoma del VHC sin importar el genotipo.

El **extremo 5'NTR** contiene 341 nt que preceden al codón de inicio de la traducción de la región ORF. Contiene el lugar de entrada interna al ribosoma, formando un complejo de pre-iniciación por la unión directa con la subunidad 40S del ribosoma para la traducción de la poliproteína.

El **extremo 3'NTR** lo forman 230 nt y contiene el codón de parada.

La **región ORF** codifica una poliproteína de unos 3.000 aminoácidos (Aa), que se procesará por acción de proteasas virales y del hospedador, dando lugar a tres proteínas estructurales (Core, E1 y E2) y a siete proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (figura 2).



**Figura 2.** Poliproteína del VHC. (Figura modificada de Li H y cols. World J Hepatol 2015)

**Proteínas virales:** a partir del ARN-VHC se traduce una sola poliproteína de 3.011 Aa, que tras la acción de las proteasas virales

y del hospedador se producen diez proteínas secuenciadas en el siguiente orden NH<sub>2</sub>-Core-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH. Se necesita la proteasa del hospedador para escindir las uniones entre las proteínas C-E1, E1-E2, E2-p7 y p7-NS2. Hay dos proteasas virales que también intervienen en el procesado de las proteínas virales: NS2, una metaloproteasa zinc-dependiente, que escinde la unión entre NS2 y NS3. La otra proteasa es el complejo NS3/4A, una serín-proteasa que corta entre NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B.

La proteína Core está formada por 191 Aa y constituye la nucleocápside viral. Así mismo, parece estar relacionada con el desarrollo de esteatosis hepática y CHC. Por otro lado, es una proteína con una secuencia aminoacídica bastante constante, por lo que es útil para el diagnóstico, puesto que, mediante la técnica de enzimoinmunoensayo (ELISA) se puede detectar la presencia de este antígeno.

Las proteínas E1 y E2 forman un complejo glicoproteico de la envoltura del virión. Son dos proteínas transmembrana altamente glicosiladas que se unen como heterodímeros no covalentes y son necesarios para la entrada del virus a la célula hospedadora. E2 contiene regiones hipervariables, conocidas como HVR1 y HVR2, que podrían permitir que el VHC eludiera el sistema inmune, facilitando así la infección crónica.

La proteína p7 es un polipéptido de 67 Aa que forma cana-

les iónicos (viroporinas), y es esencial para la maduración y liberación de las partículas virales.

NS2 es una proteína transmembrana de 21-23 kDa que interacciona mediante su extremo C-terminal con el dominio N-terminal de NS3 para conformar un complejo proteolítico, siendo fundamental en el ciclo de replicación viral. El extremo C-terminal de NS3 tiene actividad NTPasa y helicasa. Esta proteína está unida a la membrana del retículo endoplasmático (mRE) gracias a su interacción con la proteína NS4A, un polipéptido de 54 Aa, cofactor de NS3, que estabiliza la proteína y facilita su función proteolítica. La proteasa NS3/4A es una diana terapéutica de los nuevos antivirales directos.

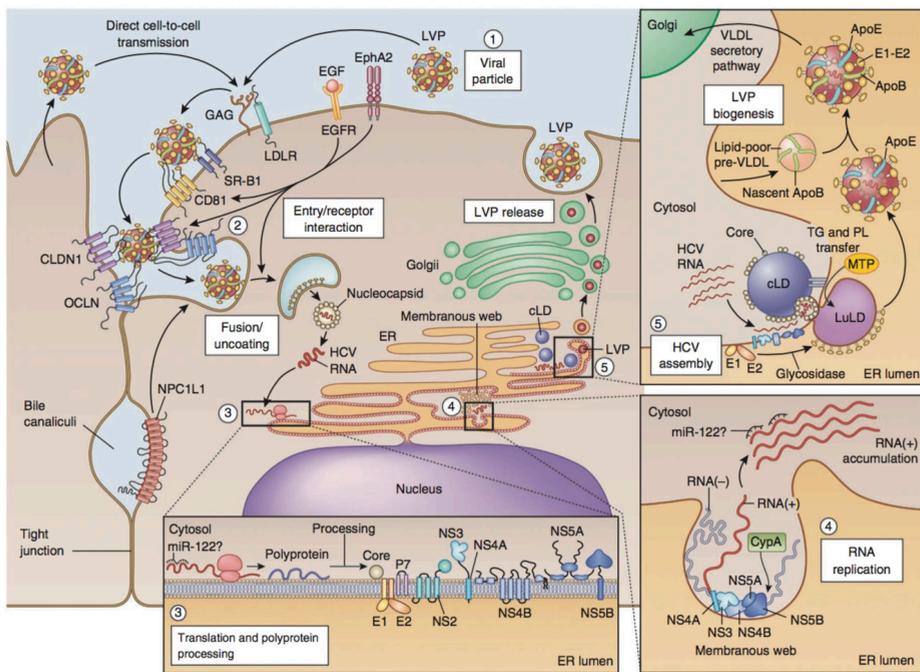
NS4B es un polipéptido de 27 kDa que reúne otras proteínas no estructurales para formar el complejo de replicación viral.

NS5A es una fosfoproteína de 56-58 kDa importante para el ciclo de replicación viral. Se considera determinante en la unión con la proteína Core y en el ensamblaje del virus. Esta proteína contiene una región que determina la sensibilidad al interferón (INF), presentando una heterogenicidad genética que predice la respuesta a los tratamientos basados en IFN.

NS5B, una proteína de 65 kDa, es una ARN polimerasa ARN-dependiente (RdRp) que es responsable de la síntesis del genoma viral<sup>(15,16)</sup>.

### 1.3.2. Ciclo de replicación viral

La virología de la infección por el VHC es compleja y comprende múltiples pasos que se han revelado recientemente mediante estudios en cultivos celulares. El conocimiento del ciclo de entrada al huésped y de replicación viral ha supuesto conocer una gran variedad de posibles dianas terapéuticas para los nuevos medicamentos antivirales<sup>(17-19)</sup>.



**Figura 3.** Ciclo de replicación del VHC. (Figura modificada de Troels y cols. Nature Medicine 2013).

## **Entrada**

Hay un gran número de moléculas que participan en la entrada del virus en los hepatocitos. La glicoproteína de la envoltura E2 es el principal componente que participa en la unión con la célula hospedadora. La primera conexión se produce entre las glicoproteínas de la envoltura E1 y E2 con los glucosaminoglicanos y el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDLr). Posteriormente interacciona con los co-receptores CD81 y el receptor scavenger B1 (SR-B1). La claudina-1 (CLDN1) y la ocludina (OCLN), que son componentes de la unión celular participan más tarde en este proceso. Se postula que tanto el factor de crecimiento epidermoide (EGFR) y el receptor de la efrina tipo A2 modulan la interacción entre CD81 y CLDN1, siendo necesarios para la entrada viral. Tras el acoplamiento, se produce la entrada de la partícula viral en el hepatocito, que requiere la interacción con el receptor para la absorción del colesterol NPC1L1. Para que esto ocurra, es necesario un pH bajo en el medio por lo que la célula usa una endocitosis mediada por clatrina, internalizando el virus. Tras cambios conformacionales en las proteínas de la envoltura, sobre todo E1, se da lugar al proceso de fusión que libera la nucleocápside en el citosol.

## **Traducción y procesamiento de poliproteínas**

Tras la decapsidación del virus se libera el ARN-VHC en el citoplasma, donde se amplifica y sirve como ARN mensajero para la síntesis de la poliproteína del VHC. La traducción del ARN tiene lugar en el retículo endoplasmático, comenzando por el extremo 5' donde se localiza el codón de arranque o inicio de la traducción.

La poliproteína se dirige a la mRE, donde se procesa para generar las 10 proteínas virales, que incluyen las 3 estructurales y las 7 no estructurales tras la acción de la peptidasa viral y del hospedador.

### **Replicación del ARN-VHC**

La replicación tiene lugar en la mRE, siendo catalizada por la RdRp (NS5B) y regulada por NS5A. La proteína NS3 con su acción helicasa y NTPasa también tiene funciones muy importantes dentro del proceso, como la separación del ARN emergente que sirve como patrón, desenrollando regiones del ARN con estructuras secundarias, así como del desplazamiento de proteínas de unión al ARN. Por otro lado, NS4B ayuda a la formación del complejo de replicación y compartimenta la replicación viral.

El complejo de replicación viral lo forman las proteínas virales, componentes celulares del hospedador como la mRE y el ARN-VHC. El ARN viral tiene polaridad positiva y sirve como molde, produciendo cadenas negativas, que a su vez servirán de molde para dar lugar a cadenas con polaridad positiva que se usarán para traducirlas y crear poliproteínas.

### **Ensamblaje y liberación del virus**

La formación de la partícula viral se inicia con la interacción del ARN-VHC con la proteína Core. El transporte del genoma viral al lugar donde se produce el ensamblaje de la nucleocápside no está del todo dilucidado. Se ha demostrado que pequeñas

gotas lipídicas del citoplasma son necesarias para el proceso de ensamblaje. También participan en este paso varias proteínas no estructurales como NS2, que coordina el proceso, p7, NS3 y NS5A. La vía metabólica para la síntesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) participa en las últimas fases del ensamblaje y liberación, lo que podría aumentar el hepatotropismo y su tendencia a la cronicidad.

El mecanismo por el que el virión se libera al espacio extracelular o se transfieren a las células vecinas todavía es desconocido.

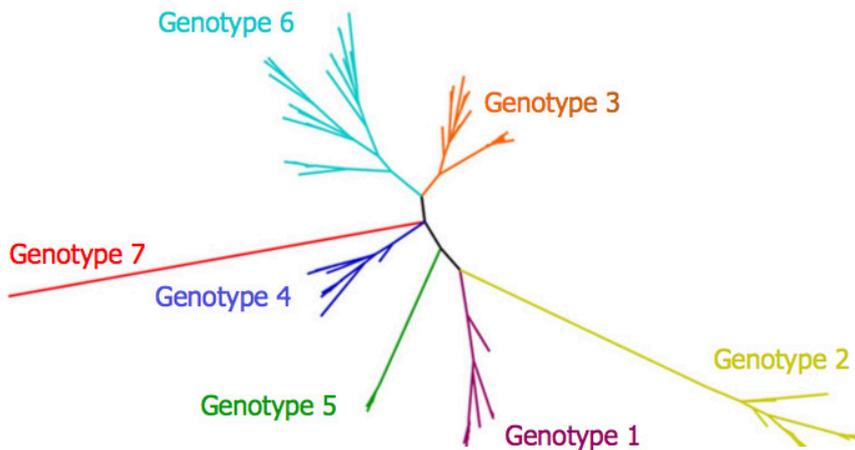
### **1.3.3. Clasificación del VHC**

#### **1.3.3.1. Genotipos y subtipos**

El VHC tiene una gran heterogeneidad genética, debido principalmente a que su proteína RdRp carece de la actividad de corrección de errores. Esto ha dado lugar a la existencia de genotipos y subtipos virales con implicaciones biológicas y clínicas<sup>(20)</sup>,

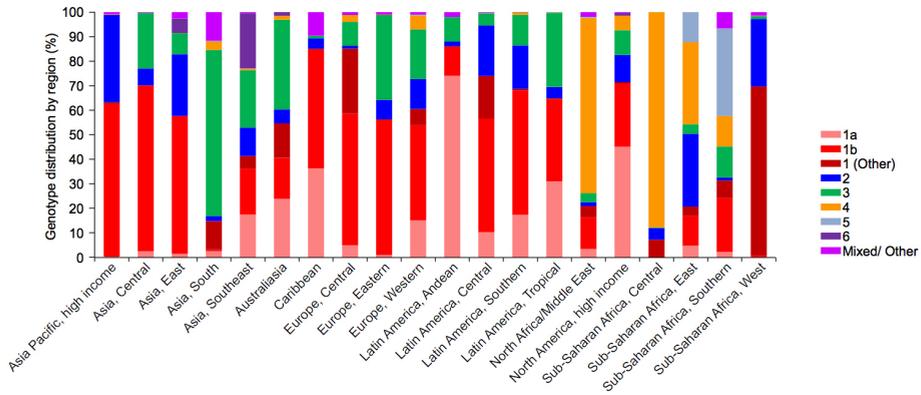
Cuando se analizaron las secuencias Core, E1 y la región NS5A en los años 90 se descubrió que las variaciones en estas secuencias no seguían un patrón de distribución normal y se clasificaron según el grado de semejanza. Cuando el parecido entre secuencias era entorno al 60-70% se llamó genotipo, si era aproximadamente de 75-85% se denominó subtipo y si esta semejanza estaba entre el 90-98% se llamó cuasiespecie. En total, se han

descrito 7 genotipos (figura 4) que se designan por números, que a su vez comprenden 67 subtipos confirmados que se denominan por letras minúsculas, 20 subtipos asignados provisionalmente y 21 subtipos todavía no asignados. Recientemente se han descubierto formas recombinantes (nombradas como "RF" en la literatura, *recombinant forms*), siendo 9 las RF descritas hasta ahora, en las que solo una de ellas (2k/1b) se ha aislado en varias ocasiones. Su significado es incierto y estas formas poco prevalentes podrían tratarse de infecciones mixtas<sup>(21,22)</sup>.



**Figura 4.** Árbol evolutivo de los siete genotipos y todos los subtipos conocidos de virus de la hepatitis C. (Figura modificada de Echeverría N y cols. World J Hepatol 2015)

La distribución regional del VHC según el genotipo nos revela que algunos de ellos son endémicos, como el genotipo 7 que solo se ha aislado en pacientes africanos. En cambio, el genotipo 1 es el más frecuente a nivel mundial y se distribuye por todas las regiones, aunque hay lugares como en el norte de África cuyo genotipo más frecuente es el 4 y, así mismo, en el sur de Asia es el 3<sup>(23)</sup> (figura 5).



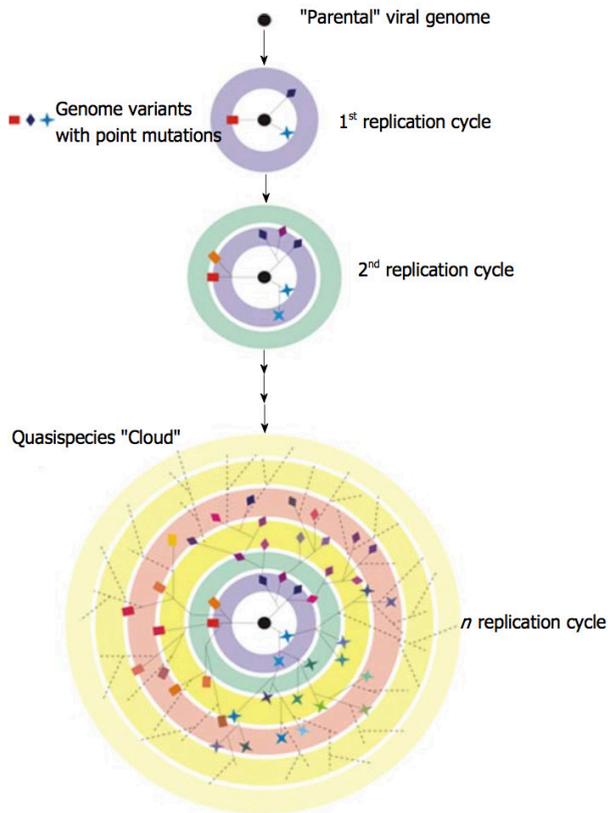
**Figura 5.** Distribución mundial de genotipos del VHC. (Figura modificada de Gower E y cols. J Hepatol 2014)

A pesar de la existencia de diferentes genotipos de VHC todos tienen una patobiología similar, sin que cambie el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, el genotipo 3 se relaciona con una mayor esteatosis hepática y hay diferencias en la respuesta al tratamiento antiviral según el genotipo. De esta manera, clásicamente el genotipo 1b era el menos respondedor al tratamiento con IFN y RBV, hecho que ha cambiado con la aparición de los nuevos fármacos antivirales<sup>(24)</sup>.

### 1.3.3.2. Cuasiespecies

El VHC tiene una gran variabilidad genética distribuida de forma no uniforme por todo el genoma viral. Las regiones que codifican funciones virales esenciales, tales como la traducción y la replicación, son zonas más conservadas, así como los dominios estructurales. De hecho, el extremo 5' es la región más conservada. En cambio, las regiones E1 y E2 que darán lugar a proteínas estructurales de membrana son las más variables. En concreto, hay dos regiones hipervariables que pertenecen al gen E2 (HVR1 y HVR2) que son las que menos homogeneidad presentan entre los diferentes genotipos<sup>(25)</sup>.

Todos los virus ARN presentan una alta tasa de mutaciones para asegurar su supervivencia. Generalmente estas mutaciones se producen a nivel nucleotídico debido a una tendencia a producir errores en el proceso de replicación viral ya que la RpRd que dirige el proceso carece de la actividad de corrección de errores. La tasa de mutación del VHC, debido a la tasa de error de la RpRd, es de aproximadamente  $10^{-4}$ , una de las más altas dentro de los virus ARN, siendo la frecuencia de aparición de mutantes genómicos entre  $1.4 \times 10^3$  y  $1.9 \times 10^3$  sustituciones por nt y por año. La incapacidad de corregir errores de la RpRd, junto con la alta tasa de replicación viral, el pequeño tamaño del ARN-VHC y su compactación, hacen que el VHC presente en un paciente infectado no sea una única entidad, sino más bien un conjunto de microvariantes a partir de una que predomina, dando lugar así a las cuasiespecies<sup>(26,27)</sup> (figura 6).



**Figura 6.** Cuasiespecies virales circulantes. (Figura modificada de Echeverría N y cols. World J Hepatol 2015).

Las cuasiespecies siguen una distribución dinámica que confiere al conjunto una gran adaptabilidad y aumenta sus posibilidades de supervivencia. Las variantes mejor adaptadas en un momento determinado, por ejemplo durante un tratamiento antiviral, son las que se seleccionan y perpetúan su información genética. Aún así, una población mutante que está poco adaptada al

entorno puede sobrevivir y mantenerse debido a la proximidad de sus variantes próximas ya que la selección de una variante genómica no solo depende de su adaptabilidad entendida de forma individual, sino de su relación respecto a las demás mutantes. A esto se le conoce como acoplamiento mutacional<sup>(28)</sup>.

#### **1.4. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VHC**

Para el diagnóstico de la infección crónica por VHC se utilizan dos tipos de test, los serológicos y los moleculares, que a su vez pueden ser cualitativos o cuantitativos.

- a) Test serológicos: la mayoría de los laboratorios detectan anti-VHC mediante técnicas de inmunoensayo, que incluyen la reacción enzimática (ELISA) o la emisión lumínica. La última generación de ELISA, la tercera (ELISA-3), detecta antígenos recombinantes de las proteínas Core, NS3, NS4 y NS5. Tienen una alta sensibilidad y positivizan como muy pronto a las 8 semanas tras la exposición, y la mayoría de los pacientes seroconvierten entre los 2 y 6 meses tras la exposición<sup>(29)</sup>. También existen el test de detección rápida de anticuerpos con resultados de sensibilidad y especificidad comparables a las técnicas de inmunoensayo. Estos test pueden ser usados con sangre venosa, suero, plasma o secreción oral, teniendo el resultados en menos de 30 minutos<sup>(30)</sup>.
  
- b) Test moleculares: el ARN-VHC se puede detectar en el suero o plasma una semana después de la exposición y es el mar-

cador más fiable para la el diagnóstico de la enfermedad. La detección del ARN se hace mediante métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), amplificación controlada y detección de ADN de la secuencia híbrida. La mayor sensibilidad que alcanzan estos métodos es la detección de ARN-VHC en una concentración de 50 UI/mL en el suero del paciente, aunque los próximos test ultrasensibles cuantitativos serán capaces de detectar concentraciones tan pequeñas como 5 UI/mL<sup>(29)</sup>. Los test moleculares se dividen en dos categorías, métodos cuantitativos y cualitativos. Los test cuantitativos se utilizan para detectar la infección y determinan la carga viral (CV). Los test cualitativos pueden identificar el genotipo viral y se usan para detectar bajos niveles de ARN viral (incluso menores a 10 UI/mL de ARN-VHC) por lo que se pueden usar para confirmar el diagnóstico y determinar la respuesta virológica sostenida (RVS) en los pacientes que son tratados con los anti-virales<sup>(30)</sup>.

Los programas de screening se realizan a personas más susceptibles de infección por VHC, ya sea por tener un factor de riesgo que lo exponga a la infección, por presentar una alteración analítica que evidencie una enfermedad hepática o por la pertenencia a un grupo demográfico con una alta prevalencia de infección<sup>(31-33)</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Indicaciones para la realización del screening del VHC en pacientes.

<b>Indicaciones para el screening del VHC</b>
Aquellos con historia de uso de drogas iv o cocaína intranasal (incluso si solo ha sido una vez)
Aquellos que recibieron factores de la coagulación antes de 1987
Aquellos que recibieron transfusiones hemáticas o trasplantes de órganos antes de 1992
Aquellos que han sido informado que recibieron sangre de un donante que se ha detectado portador de VHC
Hijos de madres infectadas por VHC
Aquellos que se han pinchado con una aguja o han entrado en contacto con mucosa de pacientes VHC positivos
Aquellos que tienen como pareja sexual una persona infectada por VHC
Aquellos con evidencia de una enfermedad hepática (una GPT persistentemente elevada)
Aquellos nacidos en USA entre 1945 y 1965
Aquellos que han estado alguna vez en hemodiálisis crónica
Aquellos infectados con VIH
Personas encarceladas

Generalmente, lo primero en analizar la presencia de anti-VHC. Si son negativos se considera que no hay infección por VHC, salvo en pacientes inmunocomprometidos (trasplantados, pacientes en hemodiálisis, pacientes con VIH avanzado) y los que sufren una hepatitis aguda o su exposición ha sido muy reciente, a los que se debería realizar un test molecular para detectar el ARN viral y así poder descartar o confirmar la infección (tabla 2).

**Tabla 2.** Detección de anti-VHC y ARN-VHC.

Anti-VHC	ARN-VHC	Lectura
+	+	Infección crónica (en algunos casos, aguda).
+	-	Ausencia de infección crónica. Falso negativo (ej. si ARN-VHC < 50 UI/mL).
-	+	Infección aguda. Infección crónica en pacientes inmunodeprimidos.
-	-	Ausencia de infección.

### 1.4.1. Evaluaciones adicionales al diagnóstico de VHC

Tras el diagnóstico de infección por VHC se debe valorar el daño hepático que ha producido el virus y determinar si el paciente es candidato o no al tratamiento antiviral. Para ello, se deben de realizar: un examen físico, análisis clínicos básicos, genotipar el virus, medir la fibrosis hepática y realizar serologías adicionales de virus relacionados con el VHC, como el virus de la hepatitis B (VHB) y el VIH, además de detectar si existe inmunización para la hepatitis A<sup>(30)</sup>.

El grado de fibrosis hepática indica lo avanzado de la enfermedad y se relaciona con el pronóstico de la enfermedad. Clásicamente se ha medido mediante la biopsia hepática, la cual es un método invasivo con riesgo de complicaciones y por tanto no se usa de forma rutinaria, aunque se puede considerar el "gold standard". Actualmente, se usan técnicas no invasivas que pueden ser serológicas, siendo ampliamente usado el índice APRI, que se cal-

cula usando la elevación de AST (AST dividido entre el límite superior de la normalidad) y el número de plaquetas contadas por  $\text{mm}^3$ . También pueden ser radiológicas como la elastografía de transición (ET) o Fibroscan (FS). Esta técnica analiza la frecuencia de las ondas ecográficas que están relacionadas con la elasticidad (capacidad de deformación) del hígado. Es simple, reproducible y se tarda unos 10 minutos en tomar las medidas, las cuales se toman del lóbulo derecho, a través del 9°, 10° y/o 11° espacio intercostal. Los resultados se expresan en kilo pascales (kPa) y tiene un rango de 2,5 a 75 kPa. Por otro lado, la ET tiene sus limitaciones que hace poco fiables los resultados, como son un índice de masa corporal mayor a  $30 \text{ kg/m}^2$ , edad mayor a 52 años, el sexo femenino, la diabetes mellitus tipo 2 y la inexperiencia del operador. A pesar de esto, los métodos no invasivos se están extendiendo enormemente y son requeridos previo a un tratamiento antiviral<sup>(30,34)</sup>.

Para estadificar el grado de fibrosis se utiliza la puntuación de METAVIR, que es un sistema de clasificación semicuantitativo y nos graduaba el grado de actividad necroinflamatoria (A0= no actividad, A1= baja actividad, A2= actividad moderada, A3= actividad grave) y el grado de fibrosis (F0= no fibrosis, F1= fibrosis portal sin septos, F2= se observan algunos septos, F3= numerosos septos fibrosos sin cirrosis, F4= cirrosis)<sup>(35)</sup>. Consecuentemente, para conseguir dar una puntuación con esta clasificación era necesario realizar una biopsia hepática. Sin embargo, numerosos estudios han tratado de convertir y comparar los diferentes estadios en METAVIR usando métodos no invasivos como la ET, que nos darían valores que se corresponderían a la diferente graduación dada por

METAVIR<sup>(36)</sup> (tabla 3). Esta puntuación tiene gran relevancia clínica puesto que el grado de fibrosis determina si es candidato a un determinado tratamiento<sup>(37,38)</sup> y la probabilidad de respuesta al mismo<sup>(39)</sup>.

**Tabla 3.** Sistema de puntuación METAVIR.

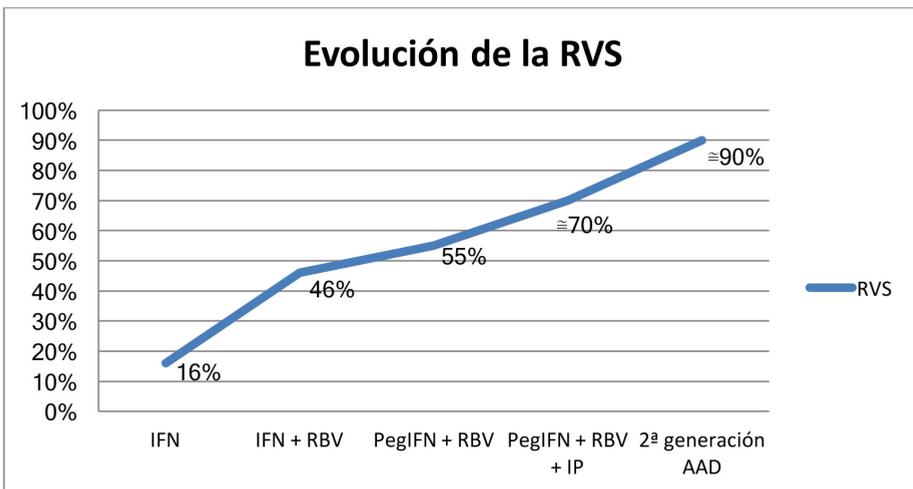
Puntuación de fibrosis METAVIR	Biopsia hepática	Punto de corte en la ET
F0	No fibrosis	
F1	Fibrosis portal sin septos	
F2	Algunos septos	7 Kpa
F3	Numerosos septos fibrosos sin cirrosis	9.5 Kpa
F4	Cirrosis	12 Kpa

## 1.5. TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Todos los pacientes que desarrollan una infección crónica por VHC son candidatos al tratamiento antiviral. El objetivo de este es erradicar el ARN-VHC, que se alcanza cuando se consigue una RVS, definida como la ausencia de virus en sangre de 12 o 24 semanas tras terminar el tratamiento. Estos pacientes se consideran curados, ya que el 99% de los pacientes que la consiguen presentan una carga viral indetectable a largo plazo<sup>(40,41)</sup>.

El tratamiento anti-VHC ha sufrido una revolución en los últimos años. En 1991 apareció el IFN standard, que utilizado en monoterapia alcanzaba hasta un 16% de RVS en los pacientes tra-

tados. En 1998, con la introducción de la RBV junto con al IFN, las tasas de RVS alcanzadas rondaban el 46%, y en 2012 con la llegada del IFN pegilado (PegIFN) la RVS era del 55%. Ya en el año 2012, con la aparición de los antivirales de acción directa (AADs) de primera generación, en concreto, con los inhibidores de la proteasa (IP) (boceprevir y telaprevir), las tasas de RVS alcanzadas superaban el 70%. Actualmente, con los nuevos AADs de segunda generación en regímenes libres de IFN se consigue una tasa de respuesta mayor al 90%<sup>(42)</sup> (gráfica 1).



**Gráfica 1.** Evolución del porcentaje de respuesta alcanzada en el tiempo según el tratamiento antiviral.

RVS, respuesta virológica sostenida; IFN, interferón; RBV, ribavirina; PegIFN, interferón pegilado; IP, inhibidores de la proteasa; AAD, antivirales de acción directa.

### 1.5.1. Tipos de respuesta

La valoración de la respuesta al tratamiento se realiza según la normalización de la ALT (respuesta bioquímica) y la negativización del ARN-VHC (respuesta virológica). Para conocer el tipo de respuesta es necesario controlar al paciente antes, durante y al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento. Los tipos de respuesta al tratamiento se definen como:

- Respuesta virológica sostenida (RVS) o mantenida, cuando un paciente negativiza el ARN-VHC a las 12 semanas (RVS12) o 24 semanas (RVS24) después de terminar la medicación.
- Recidiva o recaída (*relapse*; R), son los casos que durante el tratamiento negativizan el ARN-VHC, pero al finalizar el ARN-VHC de nuevo se hace positivo.
- Respondedores parciales (*partial*; PR) son aquellos que no consiguen negativizar el virus durante el tratamiento, aunque en semana 12 el ARN-VHC disminuye  $> 2 \log_{10}$ .
- No respondedores o respondedores nulos (*null*; NR), este grupo es el más resistente al tratamiento, ya que la CV no disminuye  $2 \log_{10}$ .

Con el tratamiento de PegIFN+RBV era importante medir la CV del ARN-VHC a las 4, 12 y 24 semanas, dando lugar a conceptos según el tipo de respuesta que se producía y que se mantienen vigentes en la actualidad. Los tipos de respuesta en base a la CV se definen como:

- Respuesta virológica rápida (RVR), con ARN-VHC negativo a la 4 semana, indicativo de que el virus es muy sensible al tratamiento y desaparece muy rápidamente (probabilidad de un 90% de alcanzar RVS). Si en la semana 12 de tratamiento todavía permanece indetectable se considerará una respuesta virológica rápida extendida (RVRe).
- Respuesta virológica precoz completa (RVP), ARN-VHC negativo a la 12 semana, y si a la semana 12 solo disminuye  $> 2 \log_{10}$  se denomina respuesta RVP parcial.
- Si el ARN-VHC a las 24 semanas de tratamiento es positivo, las posibilidades de responder a la biterapia son nulas y, en caso negativo se continuaba con el tratamiento hasta finalizarlo, denominándolos respondedores lentos, con muchas menos posibilidades de alcanzar la RVS.

### 1.5.2. Interferón

Los IFNs son proteínas producidas por diferentes tipos celulares como respuesta a diferentes estímulos, como por ejemplo infecciones virales, y con una gran variedad de acciones. Hay 3 tipos diferentes de INF aprobados para el tratamiento del VHC: INF- $\alpha$ , INF- $\beta$  (INF tipo I) y INF- $\gamma$  (INF tipo II). Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de IFN. Así, se han identificado más de 14 IFNs alfa humanos genéticamente distintos<sup>(43)</sup>.

En la práctica clínica se usa el INF- $\alpha$  unido de forma covalente a la molécula de polietilenglicol, dando lugar al pegIFN- $\alpha$ .

De esta forma se reduce la velocidad de absorción subcutánea, el aclaramiento renal y degradación de la proteína, por lo que se aumenta su vida media y concentración plasmática, además de disminuir su inmunogenicidad <sup>(44)</sup> interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ). A su vez, el pegIFN- $\alpha$  tiene dos formulaciones diferentes, el pegIFN- $\alpha$ -2a y el pegIFN- $\alpha$ -2b. Las principales diferencias están descritas en la tabla 4.

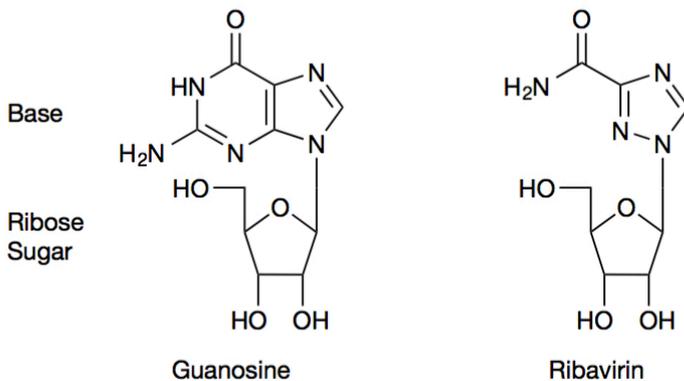
**Tabla 4.** Diferencias entre pegIFN- $\alpha$ -2a y el pegIFN- $\alpha$ -2b.

	pegIFN- $\alpha$ -2a	pegIFN- $\alpha$ -2b
<b>Tamaño</b>	40 kDa	12 kDa
<b>Vida media</b>	50-140 horas	40 horas
<b>Dosis</b>	180 $\mu$ g/sem	1,5 $\mu$ g/sem

El efecto antiviral del INF- $\alpha$  se debe fundamentalmente a dos tipos de mecanismos que se complementan, uno antiviral directo, que tiene un efecto inhibitor de la replicación viral, y otro con efecto inmunomodulador. El mecanismo antiviral directo lo consiguen mediante la estimulación de genes específicos (ISG, *interferon-stimulated genes*) que dan lugar a proteínas proapoptóticas que regulan el crecimiento y diferenciación celular, así como la inactivación de la traducción genómica y, por tanto, la replicación viral. El mecanismo inmunomodulador se debe a la activación de las células NK y linfocitos T que se encargan de eliminar las células infectadas por el VHC, favoreciendo la respuesta inmune adaptativa frente al VHC<sup>(45)</sup>.

### 1.5.3. Ribavirina

La RBV es una purina análoga del nucleósido guanosina (figura 7) que se puede administrar de forma oral, intravenosa o por vía inhalatoria. Para el tratamiento del VHC se utiliza la vía oral, que se distribuye sistemáticamente a través de su absorción intestinal. Su biodisponibilidad es aproximadamente del 50%, que aumenta hasta el 75% si se toma con comidas grasas. Una vez en el plasma se distribuye ampliamente y se acumula en los eritrocitos, líquido cefalorraquídeo y encéfalo. Así mismo, se necesitan unas 4 semanas de tratamiento para conseguir unos niveles constantes del medicamento en el plasma. La RBV entra en la célula hepática como un profármaco donde, por acción de tres quinasas celulares, se fosforila, convirtiéndose en monofosfato de RBV, difosfato de RBV y trifosfato de RBV<sup>(46)</sup>.



**Figura 7.** Estructura de la RBV, purina análoga de la guanosina.

La forma trifosfato es la que tiene más actividad antiviral, aunque la forma monofosfato, cuyos niveles intracelulares están alrededor del 5-10% del total, podría también tener cierta actividad. En las células con núcleo, existen unas enzimas fosforilasas que actúan sobre la RBV trifosfato y permite su paso al compartimento extracelular. De esta forma, en las células sin núcleo, como los eritrocitos, la falta de estas fosforilasas determina que se acumule el fármaco en su forma trifosfato.

La RBV se elimina vía renal, por lo que su aclaramiento se ve notablemente disminuido cuando el paciente presenta un fallo renal<sup>(47)</sup>.

### **1.5.3.1. Uso de la RBV en la terapia anti-VHC**

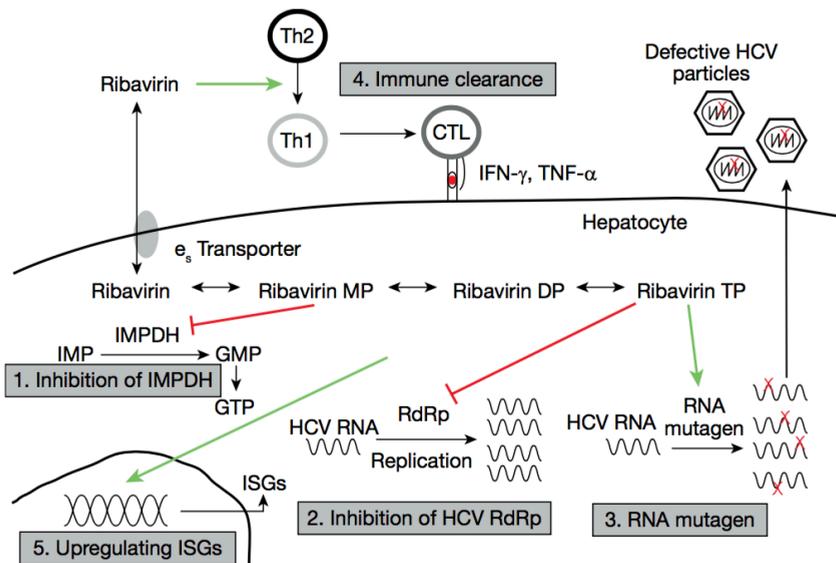
En los años 90 se comenzaron a hacer estudios para evaluar la eficacia de la RBV en monoterapia como tratamiento para la hepatitis C crónica al ver que tenía actividad como agente antiviral contra virus ARN<sup>(48,49)</sup>. En estos estudios, se demostró la mejoría significativa de los niveles de ALT en los pacientes tratados, aunque de forma transitoria y sin que se asociara una respuesta virológica.

La aparición del INF y su adición al tratamiento mejoró significativamente la tasa de RVS, que actúan de forma sinérgica, llegando a tasas de alrededor del 55% con el desarrollo de las formas pegiladas<sup>(50)</sup>. De esta forma, su combinación daba lugar a un descenso de los niveles de virus y esta se describía siguiendo un modelo cinético bifásico: la primera fase rápida (24-48 horas) que se atribuye a la inhibición de la replicación viral, y una segunda

fase más lenta (días-semanas) por un aclaramiento de los hepatocitos infectados. En la primera fase, es el IFN el que actúa y la RBV no tiene efecto. Sin embargo, en la segunda fase la acción de la RBV permite potenciar el descenso del nivel del virus, posiblemente por su efecto inmunomodulador, lo que mejora las tasas de RVS.

### 1.5.3.2. Mecanismos de acción de la RBV

Se han descrito múltiples mecanismos de acción de la RBV. Sin embargo, su principal mecanismo permanece desconocido (figura 8).



**Figura 8.** Mecanismos de la acción de la RBV. (Figura modificada de Thomas E y cols. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 2012). GMP, monofosfato de guanósina; GTP, guanósina trifosfato; IMPDH, inosina monofosfato deshidrogenasa; RDP, difosfato de RBV; RdRp, ARN polimerasa ARN-dependiente; RMP, monofosfato de RBV; RTP, trifosfato de RBV; Th1, T helper 1; Th2, T helper 2.

### *Inhibición de la ARN polimerasa*

La RBV es un nucleósido análogo de la guanosina. De esta forma, se incorpora como sustrato de la polimerasa viral, impidiendo la elongación de la cadena de ARN, y evitando la unión de otros nucleótidos necesarios para completar el proceso de replicación viral<sup>(51)</sup>. Intrínsecamente este mecanismo justificaría que la acción antiviral de este fármaco fuese pangenotípico. Sin embargo, hay argumentos en contra de este mecanismo ya que hay estudios in vitro que demuestran que el efecto inhibidor de la polimerasa es muy débil<sup>(52)</sup> y, además, se han detectado mutaciones potenciales que podrían conferir resistencia en el gen de la polimerasa en pacientes que fueron tratados previamente<sup>(53)</sup>.

### *Efecto mutagénico de la RBV (catástrofe error)*

Al incorporarse la RBV trifosfato en el ARN viral en lugar de la citosina o el uracilo podría conducir a un incremento del número de mutaciones del genoma viral, que junto con la falta de capacidad de corregir errores de la polimerasa viral y la alta tasa de replicación del VHC potencia su efecto mutagénico. Todo esto lleva a una acumulación de errores que es incompatible con el mantenimiento de la viabilidad viral, produciéndose la extinción de la población.

### *Inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH)*

La IMPDH es una enzima que convierte la inosina 5-monofosfato a xantina 5-monofosfato, que es un factor limitante en la

biosíntesis de guanosina y, por tanto, fundamental para la replicación viral. La RBV compite de forma competitiva con la inosina 5-monofosfato, disminuyendo los niveles de guanosina trifosfato (GPT) y, consecuentemente, le otorga una actividad antiviral significativa. Sin embargo, se ha demostrado que la inhibición de la IMPDH no es un mecanismo suficiente para suprimir la replicación viral *in vivo*. Requiere asociarse al IFN para constatar un descenso de la CV significativo<sup>(54)</sup>.

### *Inmunomodulación*

Las células T tienen un efecto importante en el aclaramiento del virus en la infección aguda por VHC. Los linfocitos Th-1 son los responsables de este efecto, mientras que los Th-2 favorecen la persistencia de la infección (55). Los linfocitos Th-1 producen secundariamente citoquinas como IL-2, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e IFN- $\alpha$  que producen la eliminación de hepatocitos infectados y reducen la producción de virus.

El mecanismo por el que la RBV tiene efecto inmunomodulador en el tratamiento del VHC, alterando la producción de citoquinas induciendo una respuesta con linfocitos Th-1, no está aclarado. Incluso hay dudas si este mecanismo tiene efecto en la terapia combinada con INF.

### *Potenciación de la inducción de genes estimulados por el INF*

Se ha comprobado que los pacientes tratados con INF y RBV presentan niveles de expresión mayores de genes estimulados por

el IFN respecto a los que fueron tratados solo con IFN, lo que hizo pensar en este mecanismo al ver que la RBV presentaba una efectividad mayor a la esperada cuando se asociaba al INF<sup>(56)</sup>.

Hay estudios *in vitro* e *in vivo* que demuestran que la RBV induce directamente estos genes, aunque en un nivel y número mucho menor que lo hace el propio IFN<sup>(57,58)</sup>.

#### **1.5.4. Tratamiento combinado: INF y RBV**

Las tasas de respuesta con la asociación INF y RBV alcanzan tasas de RVS alrededor del 70% en los genotipos 2 y 3, y del 40-50% en genotipos 1 y 4. Los estudios demuestran que la combinación de PegIFN y RBV aumenta la respuesta virológica comparado con el tratamiento con PegIFN en monoterapia o IFN y RBV<sup>(50,59,60)</sup>.

La duración y dosis del tratamiento viene determinada por el genotipo del VHC. De esta forma, el genotipo 1 se trata con PegIFN- $\alpha$  a dosis de 180  $\mu$ g/sem junto con RBV según peso (1000 mg/día si < 75 Kg o 1200 mg/día si  $\geq$  75 Kg) durante 48 semanas. En cambio, el genotipo 2 y 3 se usa la misma dosis de PegIFN- $\alpha$  con RBV 800 mg/día durante 24 semanas<sup>(61)</sup>. La CV al inicio del tratamiento no es determinante para alargar o acortar la duración del mismo, aunque una mayor CV (> 600000-800000 UI/mL) antes de iniciarlo se asocia a una menor probabilidad de respuesta<sup>(62)</sup>.

En cuanto al retratamiento con PegIFN y RBV tras el fracaso a un tratamiento previo con IFN/RBV podrían mejorar las tasas de RVS (63,64). En cambio, una terapia de inducción a altas dosis de

IFN antes de iniciar el nuevo tratamiento con IFN/RBV no mejoraba la RVS (65). Tampoco lo hacía el retratamiento con la terapia combinada en paciente sin respuesta a un tratamiento con PegIFN y RBV.

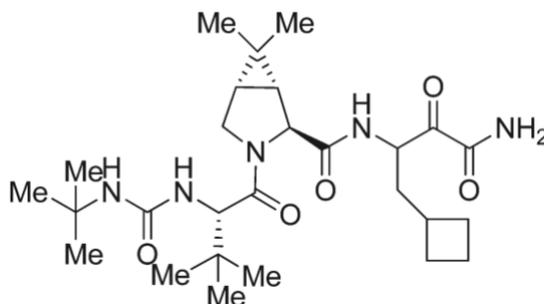
### 1.5.5. Inhibidores de la proteasa de 1ª generación: boceprevir y telaprevir

#### 1.5.5.1. Boceprevir

##### 1.5.5.1.1. Propiedades farmacológicas

#### Mecanismo de acción

Boceprevir (BOC) es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, que se une, mediante un enlace covalente reversible, al sitio activo de la serín-proteasa NS3/A4 (Ser139) a través de un grupo funcional (alfa)-cetoamida para inhibir la replicación viral en las células huésped infectadas por el VHC<sup>(66)</sup> (figura 9).



**Figura 9.** Forma química del Boceprevir. (Howe AY y cols. J Clin Transl Hepatol. 2013).

## Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de BOC, se absorbe con un  $T_{\text{máx}}$  medio de 2 horas y probablemente a dosis altas se absorbe menos, siendo la acumulación mínima. Se alcanza un equilibrio estacionario tras un día de tratamiento con una posología de 3 veces al día. La administración del fármaco debe ser con alimentos ya que aumentan la exposición al fármaco hasta un 60% comparado con el ayuno.

El volumen de distribución aparente del BOC es de 772 litros y la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 75%. Estudios *in vitro* han demostrado que el BOC se metaboliza principalmente a través de la vía alfa-ceto reductasa, dando lugar a metabolitos inactivos frente al VHC. En menor medida también presenta un metabolismo oxidativo por el CYP3A4/5. Se elimina con una semivida media plasmática de unas 3-4 horas, excretándose a través de las heces y de la orina en un 79% y 9%, respectivamente<sup>(67)</sup>.

## Actividad antivírica en cultivo celular

La  $CI_{50}$  y la  $CI_{90}$  de BOC frente a diferentes replicones de genotipo 1b en una prueba de cultivo celular de 72 horas variaban desde 200 nM hasta 600 nM y desde 400 nM hasta 900 nM, respectivamente. La exposición prolongada produjo una disminución de las concentraciones de ARN-VHC el día 15 de  $2\text{-log}_{10}$ .

En un replicón de genotipo 1a, las cifras de la  $CI_{50}$  y la  $CI_{90}$  de BOC fueron 900 nM y 1.400 nM, respectivamente.

La evaluación de diferentes combinaciones de BOC e IFN- $\alpha$ -2b que produjeron una inhibición del ARN del replicón del 90%, lo que reveló un efecto aditivo.

## **Resistencias**

La actividad de BOC contra el replicón del VHC de genotipo 1a se redujo (2 a 6 veces) con las siguientes sustituciones de Aa en el dominio de la proteasa NS3: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K y V158I. Una reducción superior a 10 veces en la susceptibilidad de BOC fue atribuida a las sustituciones de los Aa R155T y A156S. Las siguientes sustituciones dobles de Aa produjeron una reducción de más de 10 veces de la sensibilidad a BOC: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N y V36M+R155K.

La actividad de BOC contra el replicón del VHC de genotipo 1b se redujo (2 a 8 veces) con las siguientes sustituciones de Aa en el dominio de la proteasa NS3: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M y M175L. Una reducción superior a 10 veces en la susceptibilidad de BOC fue atribuida a las sustituciones de los Aa A156S/T/V, V170A, R155W+A156G y V36M+R155K.

En un artículo publicado con el análisis de 1020 pacientes que habían fracasado al tratamiento con PegIFN- $\alpha$ -2b y RBV durante cuatro semanas, seguido de BOC 800 mg tres veces al día

en combinación con PegIFN- $\alpha$ -2b y RBV en dos ensayos clínicos de fase III, se detectaron variantes de aminoácidos asociadas a resistencia (RAV) postbasales en el 15% de los pacientes. En los pacientes tratados con BOC que no alcanzaron una RVS cuyas muestras fueron analizadas, en el 53% se detectaron RAVs postbasales, mientras que entre los que alcanzaron RVS solo se detectaron un 15% de RAVs tras el tratamiento. Las RAVs postbasales detectadas con más frecuencia (> 25% de los pacientes) fueron las sustituciones de Aa V36M (61%) y R155K (68%) en pacientes infectados por virus de genotipo 1a y T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) y V170A (32%) en pacientes infectados por virus de genotipo 1b<sup>(68)</sup>. IU/mL.

Se detectaron RAV basales en el 8% de los pacientes por secuenciación de la población. En general, la presencia de RAVs basales no pareció tener una notable asociación con la respuesta al tratamiento en pacientes que recibieron la combinación de BOC con PegIFN- $\alpha$ -2b/RBV. Sin embargo, entre los pacientes con mala respuesta a PegIFN- $\alpha$ -2b/RBV durante las 4 semanas de período de preinclusión, la eficacia de BOC pareció reducirse para aquellos pacientes en los que se había detectado las variantes V36M, T54S, V55A o R155K basales. Los pacientes con estas variantes basales y respuesta reducida a PegIFN- $\alpha$ -2b/RBV representaban aproximadamente el 1% del número total de pacientes tratados con BOC.

Tras realizar un seguimiento a los pacientes que no presentaron una RVS, se comprobó que en un tiempo determinado

las RAVs detectadas acababan siendo indetectables después de finalizar el tratamiento con BOC. La mediana de tiempo para que todas las RAVs pasaran a ser indetectables fue de 1,04 años para el genotipo 1b. En el caso del genotipo 1a, la mediana de tiempo para que todas las RAVs pasaran a ser indetectables fue de 1,17 años<sup>(69)</sup>.

## **Eficacia**

La eficacia del tratamiento con BOC se ha analizado en dos ensayos clínicos fase III, donde se han incluido unos 1500 pacientes con infección crónica del VHC genotipo 1. En el estudio SPRINT-2 se estudiaron aquellos pacientes que no se les había administrado ningún tratamiento previamente (naïve). En cambio, en el ensayo RESPOND-2 se estudiaron los pacientes que había fracasado al tratamiento previo. En ambos casos se comparó el tratamiento con BOC/pegIFN- $\alpha$ /RBV con el tratamiento de referencia en aquel momento PegIFN- $\alpha$ /RBV, demostrándose un aumento de la RVS de forma significativa con la introducción del BOC. Estos estudios, con algunas variaciones, dieron lugar a la posología que se utiliza en la práctica clínica<sup>(70,71)</sup> (tabla 5).

**Tabla 5.** Características de los ensayos clínicos Fase III del Boceprevir.

	<b>SPRINT-2</b>	<b>RESPOND-2</b>
<b>Número de participantes</b>	1097	403
<b>Sexo masculino (%)</b>	60	61
<b>Raza (%)</b>		
<b>Blanco</b>	82	85
<b>Americano africano</b>	14	12
<b>Cirrosis (%)</b>	5	12
<b>CV elevada (%), (&gt; 800000 UI/ mL)</b>	86	88
<b>Respuestas al tratamiento previo (grupo experimental/grupo control)</b>		
<b>Naïve</b>	734/363	-
<b>Respuesta nula</b>	-	-
<b>Respuesta parcial</b>	-	115/29
<b>Recidiva/recaída</b>	-	208/51
<b>Tratamiento</b>		
<b>Grupo control</b>	IFN/RBV 48 semanas	IFN/RBV 48 semanas
<b>Grupo experimental A</b>	Lead-in IFN/RBV 4 sem, BOC + IFN/RBV 44 sem (BOC44)	Lead-in IFN/RBV 4 sem, BOC + IFN/ RBV 44 sem (BOC44)
<b>Grupo experimental B</b>	Lead-in IFN/RBV 4 sem, BOC + IFN/RBV 24 sem y adicional IFN/RBV según respuesta (BOC-TGR)	Lead-in IFN/RBV 4 sem, BOC + IFN/ RBV 32 sem y adicional IFN/RBV según respuesta (BOC-TGR)
<b>Tipo de IFN</b>	pegIFN- $\alpha$ -2b, 1,5 $\mu$ g/kg/sem	pegIFN- $\alpha$ -2b, 1,5 $\mu$ g/kg/sem
<b>Dosis de RBV</b>	600-1400 mg/día	600-1400 mg/día
<b>Dosis BOC</b>	800 mg/8h	800 mg/8h
<b>Lead-in (4 semanas)</b>	Sí	Sí
<b>Duración triple terapia</b>	24 o 32 semanas	32 semanas
<b>Duración si respuesta rápida</b>	28 semanas	36 semanas
<b>Duración si ausencia de respuesta rápida</b>	48 semanas	48 semanas
<b>Reglas de parada</b>	Si ARN-VHC detectable en la semana 24 se suspendía el tratamiento.	Si ARN-VHC detectable en la semana 12 se suspendía el tratamiento.

## Estudio SPRINT-2

Este estudio incluye pacientes no tratados previamente de la infección por VHC. Es un estudio fase III, aleatorizado (1:1:1), triple ciego y multicéntrico. El objetivo principal era evaluar la eficacia del BOC asociado a IFN/RBV con diferentes esquemas de tratamiento frente a la terapia con IFN/RBV. Por tanto, la variable principal fue la RVS, que se definía como CV-VHC indetectable a la 24 semana postratamiento.

Todos los pacientes en el grupo con BOC eran tratados previamente durante 4 semanas con INF/RBV (fase lead-in) y posteriormente se añadía el BOC, en un grupo 44 semanas (BOC44) y en otro 24 semanas, añadiendo semanas adicionales de INF/RBV según la respuesta (BOC-TGR).

Se realizaron análisis de subgrupos considerando los factores raza, niveles basales de carga viral, sexo, grupo de edad, peso, índice de masa corporal (IMC), puntuación fibrosis Metavir, esteatosis, cirrosis y subtipo de genotipo. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes subgrupos de tratamiento experimental y control en las características basales.

La RVS del tratamiento fue superior de forma estadísticamente significativa en cada grupo de pacientes tratados con BO-Cañadido al tratamiento estándar con respecto a los pacientes que recibieron el tratamiento estándar (tabla 6).

Cabe destacar que sólo el 9% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban al inicio fibrosis F3/F4. Por lo que estaban infrarrepresentados y no se logró alcanzar significación estadística, aunque se detectó una diferencia del 14% en términos de RVS entre el grupo BOC44 y el control.

Entre ambos grupos de tratamiento con BOC (BOC44 y BOC-TGR) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS para los subgrupos según los factores basales, a excepción de pacientes con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, siendo superior en el grupo BOC44<sup>(70)</sup>.

**Tabla 6.** Tasas de RVS, ARN-VHC indetectable al final de tratamiento y de recidiva en el estudio SPRINT-2.

Cohortes del estudio	BOC-TGR	BOC44	IFN/RBV 48 sem
<b>Todos los pacientes</b>	368	366	363
<b>RVS % (n/N)</b>	63 (233/368)	66 (242/366)	38 (137/363)
<b>ARN-VHC indetectable al final del tratamiento % (n/N)</b>	71 (261/368)	76 (277/366)	53 (191/363)
<b>Recidiva % (n/N)</b>	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)

## Estudio RESPOND-2

Este estudio fue un ensayo aleatorizado, con grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado 1:2:2 y estratificado según su respuesta al tratamiento previo (R o PR) y al genotipo (1a y 1b), que comparó dos pautas terapéuticas, BOC 800 mg por vía oral tres veces al día en combinación con PegIFN- $\alpha$ -2b (1,5mg/Kg/semana) y RBV (600-1400 mg/día) en comparación con PegIFN- $\alpha$ -2b/RBV 48 semanas en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C VHC genotipo 1. Se excluyeron a los pacientes que habían presentado una respuesta nula a los tratamientos previos.

En los dos grupos experimentales había un periodo de lead-in de 4 semanas con PegIFN/RBV y posteriormente se añadía BOC. En el primer grupo se añadía el BOC 44 semanas (BOC44) independientemente de la respuesta, mientras que en segundo grupo se añadía el BOC 32 semanas (BOC-TGR). A continuación, se ajustaba la duración del tratamiento según la respuesta virológica en la semana 8:

- Si ARN-VHC era indetectable en la semana 8 y en la 12 (respondedor precoz) se completó el tratamiento en la semana 36.
- Si ARN-VHC era detectable en la semana 8 pero indetectable en la 12 (respondedor tardío) que continuaron con el tratamiento con PegIFN/RBV otras 12 semanas.

A todos los pacientes con ARN-VHC detectable en la semana 12 se les suspendió tratamiento al considerar que eran NR al

tratamiento. Se definió como RVS que fuera el ARN-VHC indetectable en la semana 24 postratamiento.

El uso de BOC asociado a PegIFN/RBV aumentó significativamente la tasa RVS en comparación con PegIFN/RBV solo (59%-66% en los grupos que contenían BOC frente al 21% del grupo control). Con la adición de BOC también se consiguió disminuir la duración del tratamiento a 36 semanas en muchos fracasos a tratamientos previos (tabla 7).

La respuesta en la semana 4 de tratamiento fue un factor pronóstico de RVS más importante que incluso la respuesta al tratamiento previo que habían realizado y determinaba la respuesta a PegIFN que tenían los pacientes. Los que presentaban una buena respuesta, definida con un descenso en los niveles de ARN-VHC mayor a 1  $\log_{10}$  UI/mL después de periodo lead-in (semana 4), tenían una tasa de RVS significativamente mayor frente a los que tenían una respuesta pobre. Del 0% del grupo de PegIFN-RBV al 25% en los buenos respondedores, así como del 33%-34% al 73-79% en los grupos experimentales<sup>(71)</sup>.

**Tabla 7.** Tasa de RVS, ARN-VHC indetectable al final del tratamiento y recidiva en estudio RESPOND-2.

			<b>BOC-TGR (N=162)</b>	<b>BOC44 (N=161)</b>	<b>IFN/RBV 48 sem (N=80)</b>
Todos los pacientes		RVS % (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)
		ARN-VHC indetectable al final del tratamiento % (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31 (25/80)
		Recidiva % (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)
Respuesta al tratamiento previo	Respondedores parciales	RVS % (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		ARN-VHC indetectable al final del tratamiento % (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Recidiva % (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Recidivantes	RVS % (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		ARN-VHC indetectable al final del tratamiento % (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Recidiva % (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)

## Estudio PROVIDE

Este estudio era prospectivo, con un único brazo de tratamiento en el que participaban pacientes que habían formado parte del grupo control de los estudios con BOC que habían fallado al tratamiento con RBV/PegIFN. Se realizó un subanálisis que incluyó a 48 pacientes de SPRINT-2 y RESPOND-2 que habían sido clasificados como respondedores nulos al tratamiento con la biterapia. Se les trató con BOC 800 mg oral tres veces al día, junto con PegIFN- $\alpha$ -2b 1,5mg/Kg/semana y RBV 600-1400 mg/día según peso con la dosis dividida en dos dosis. La RVS conseguida alcanzó el 38% de los pacientes y se observó que la magnitud del descenso de ARN-VHC tras las 4 semanas de lead-in estaba relacionada positivamente con la tasa de RVS. En concreto había un 50% de RVS en aquellos que había un descenso  $\geq 1 \log_{10}$  frente al 34% de los que no lograban ese descenso. De esta forma, se vio que la pobre respuesta a RBV/PegIFN estaba asociada a una tasa de RVS de aproximadamente el 35% cuando los pacientes eran tratados con triple terapia que incluía BOC<sup>(72)</sup>.

## **Seguridad**

El perfil de seguridad del tratamiento con BOC junto con el pegIFN/RBV viene determinado por tres ensayos clínicos, los que antes se han expuesto y el ensayo clínico fase II SPRINT-1, realizado en paciente naïve, consiguiendo agrupar unos 1500 pacientes para su análisis. Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga, anemia, náuseas, cefalea y disgeusia (tabla 8).

**Tabla 8.** Efectos adversos más frecuentes con el tratamiento de BOC.

	Grupo experimental (BOC + pegIFN/RBV) n=1548	Grupo control (pegIFN/RBV) n=547
<b>Alteraciones hematológicas (%)</b>		
Anemia	49	29
Neutropenia	23	18
Plaquetopenia	3	1
<b>Alteraciones gastrointestinales (%)</b>		
Diarrea	23	18
Boca seca	11	9
Disgeusia	37	15
Náuseas	45	40
Vómitos	18	11
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (%)</b>		
Disminución del apetito	25	23
Astenia	16	18
Escalofríos	33	29
Fatiga	57	57
Síndrome pseudogripal	22	25
Eritema en el punto de inyección	11	12
Reacción en el punto de inyección	11	10
Irritabilidad	22	22
Dolor	10	8
<b>Exploraciones complementarias (%)</b>		
Pirexia	31	31
Disminución del peso	11	11

**Tabla 8 (continuación).** Efectos adversos más frecuentes con el tratamiento de BOC.

	Grupo experimental (BOC + pegIFN/RBV) n=1548	Grupo control (pegIFN/RBV) n=547
<b>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo (%)</b>		
Artralgias	18	16
Mialgias	23	24
<b>Trastornos del sistema nervioso (%)</b>		
Mareo	17	14
Dolor de cabeza	44	43
<b>Trastornos psiquiátricos (%)</b>		
Ansiedad	12	11
Depresión	20	20
Insomnio	32	31
<b>Trastornos respiratorios (%)</b>		
Tos	17	18
Disnea	19	16
Disnea de esfuerzo	9	7
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (%)</b>		
Alopecia	26	25
Piel seca	18	16
Prurito	21	23
Rash	16	17

Extraída de: Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Navarro Caballero JA, Márquez Peláez S. Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012. Informe 1/2012. URL: [www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)

No se detectaron diferencias significativas entre el grupo experimental y el control al analizar la tasa de retirada de tratamiento por los efectos adversos causados. En el grupo con BOC se retiró en el 12% de los pacientes y en el grupo control en el 13%. La causa más frecuente de retirada fue la anemia.

### Anemia

Se observó que en el 49% de los pacientes en tratamiento con BOC/PegIFN/RBV presentaron anemia frente al 29% de grupo control. Además, se constató que había una caída de 1 g/dL de Hb adicional en el grupo experimental. Así mismo, hubo que hacer modificaciones en la dosis de RBV en el doble de pacientes que fueron tratados con BOC frente a los que fueron tratados con PegIFN/RBV solo (26% vs. 13%). También hubo más pacientes que tuvieron que recibir eritropoyetina en el grupo experimental (43%) que los del grupo control (24%). En cuanto a la necesidad de transfusiones fue del 3% en el grupo que contenía BOC frente al <1% que fueron tratados con el tratamiento estándar.

### Neutropenia

El porcentaje de pacientes que sufrieron neutropenia fue mayor en el grupo con BOC (23%) frente a los que recibieron PegIFN/RBV solo (18%). En el 6% y 9% de los pacientes respectivamente se usaron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Una neutropenia grave fue el motivo de retirada del tratamiento

en menos del 1% en el grupo experimental frente al 0% del grupo control.

### Plaquetopenia

El recuento plaquetario fue menor en los pacientes de los grupos que contenían BOC (3%) en comparación con los pacientes que recibieron solo PegIFN/RBV (1%). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes cirróticos tuvieron un mayor riesgo de experimentar trombocitopenia menor de 50000 plaquetas/ $\mu$ L en comparación con los pacientes no cirróticos.

### **Posología**

BOC siempre se administra conjuntamente con PegIFN/RBV. La dosis recomendada de BOC es de 800 mg cada 8 horas junto con alimentos para mejorar la biodisponibilidad (73). El PegIFN- $\alpha$  se administra de forma intramuscular una vez a la semana a una dosis de 1,5  $\mu$ g/kg. La RBV también se ajusta al peso, a una dosis entre 600-1400 mg/día, dependiendo si el paciente pesa menos de 75 Kg o más (tabla 9).

**Tabla 9.** Duración de la triple terapia con BOC utilizando tratamiento guiado por la respuesta (TGR) en pacientes sin cirrosis.

	Resultados de ARN-VHC		Acción
	Semana 8	Semana 24	
<b>Pacientes naïve</b>	Indetectable	Indetectable	<p>Duración del tratamiento = 28 semanas</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar PegINF/RBV durante 4 semanas.</li> <li>2. Continuar con los tres medicamentos (BOC/PegINF/RBV) hasta la finalización del tratamiento en la semana de tratamiento 28.</li> </ol>
	Detectable	Indetectable	<p>Duración del tratamiento = 48 semanas</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas.</li> <li>2. Continuar con BOC/PegIFN/RBV hasta la finalización del tratamiento en la semana 36</li> <li>3. Administrar PegIFN/RBV hasta la finalización del tratamiento en la semana 48.</li> </ol>

**Tabla 9 (continuación).** Duración de la triple terapia con BOC utilizando tratamiento guiado por la respuesta (TGR) en pacientes sin cirrosis.

	Resultados de ARN-VHC		Acción
	Semana 8	Semana 24	
<b>Pacientes retratados</b>	Indetectable	Indetectable	<p>Duración del tratamiento = 48 semanas</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas.</li> <li>2. Continuar con BOC/PegIFN/RBV hasta la finalización del tratamiento en la semana 36</li> <li>3. Administrar PegIFN/RBV hasta la finalización del tratamiento en la semana 48.</li> </ol>
	Detectable	Indetectable	
<b>Reglas de parada</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si el paciente tiene ARN-VHC mayor o igual a 1.000 UI/ml en la ST 8, suspender la pauta BOC/PegIFN/RBV.</li> <li>- Si el paciente tiene un ARN-VHC mayor o igual a 100 UI/ml en la ST 12, suspender la pauta BOC/PegIFN/RBV.</li> <li>- Si el paciente tiene un ARN-VHC detectable confirmado en la ST 24, suspender la pauta BOC/PegIFN/RBV.</li> </ul>			

En los pacientes cirróticos y en aquellos que presentaron una respuesta nula al tratamiento previo la duración recomendada del tratamiento es 48 semanas: 4 semanas de biterapia estándar,

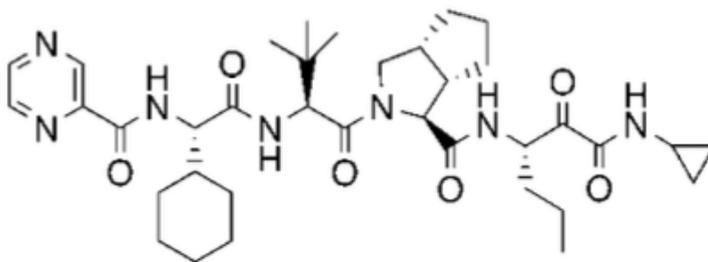
seguidas de 44 semanas de tratamiento triple. La duración del tratamiento triple no debe ser inferior a 36 semanas en ningún caso. En el caso de que el paciente no pueda tolerar el tratamiento, se puede plantear proseguir con 12 semanas de PegIFN/RBV durante las 12 semanas finales, en lugar de la triple terapia<sup>(73)</sup>.

### 1.5.5.2. Telaprevir

#### 1.5.5.2.1. Propiedades farmacológicas

##### Mecanismo de acción

Telaprevir (TVR) es un inhibidor selectivo, covalente y reversible de la proteasa de serina NS3/4A del VHC, enzima esencial de la replicación viral y una de las más atractivas dianas para el desarrollo de terapias anti-VHC (74,75) (figura 10).



**Figura 10.** Forma química del Telaprevir. (Perni RB y cols. Antimicrob Agents Chemother 2006)

## Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del TVR se han estudiado tanto en adultos sanos como en pacientes infectados de forma crónica por el VHC.

Se absorbe muy probablemente en intestino delgado y se relaciona con la ingesta de grasa con la que se toma el comprimido. De esta forma, una dieta rica en grasa aumentaba la exposición al fármaco un 20%. En cambio, la exposición disminuía un 73% si se ayunaba o un 26% si la dieta era hipocalórica comparado con una dieta estándar. En experimentos *in vitro* se ha demostrado que el TVR es un sustrato de la P-glicoproteína, por lo que la absorción oral puede verse afectada por inductores, inhibidores de la membrana transportadora a nivel intestinal.

TVR se une a proteínas del plasma. En concreto, a la glicoproteína ácida alfa-1 y a la albúmina (59-76%). Tras la administración oral se comprobó que el volumen aparente típico de distribución era de 252 litros, con una variabilidad interindividual en un rango entre 212 y 673 litros. Se metaboliza principalmente mediante hidrólisis, oxidación y reducción en el hígado, dando lugar a 10 metabolitos que se han detectado en orina, heces y plasma. El CYP3A4 es parcialmente responsable del metabolismo de TVR, siendo este tanto sustrato como inhibidor, por lo que podría interactuar con fármacos que actúen a este nivel. Se excreta principalmente a través de las heces y en menor medida por la orina,

como se comprobó tras la administración de 750 mg de una dosis de  $^{14}\text{C}$ -TVR en sujetos sanos<sup>(76)</sup>.

### **Actividad antivírica**

Se demostró que la incubación de células infectadas por VHC con TVR producía una reducción del ARN-VHC y proteínas del virus en las células hospedadoras. Además, tras dos semanas de incubación con el TVR se redujeron los niveles de ARN-VHC en 4,7  $\log_{10}$ , y esta reducción produjo la eliminación del virus de las células hospedadoras, sin que se observase un rebote virológico tras la retirada del inhibidor. Por otro lado, la combinación de IFN- $\alpha$  y TVR demostró ser sinérgico en reducir el ARN-VHC sin aumentar significativamente la citotoxicidad<sup>(77)</sup>.

En un ensayo en un modelo de replicón del subtipo 1b del VHC, la  $\text{CI}_{50}$  de TVR frente al VHC fue de 0,354  $\mu\text{M}$ , similar a un ensayo de virus del subtipo 1a en el que la  $\text{CI}_{50}$  fue de 0,28  $\mu\text{M}$ .

En un ensayo clínico fase 1b realizado en pacientes infectados crónicamente por el genotipo 1, el TVR fue capaz de reducir el ARN-VHC en 3  $\log_{10}$  en dos días. La media de reducción de CV fue de 4,4  $\log_{10}$  para el mejor subgrupo después de 14 días de tratamiento<sup>(75)</sup>.

### **Resistencias**

La presencia de polimorfismos basales o mutaciones asociadas con resistencia a TVR es muy baja (< 1%), especialmente para mutaciones con mayor impacto en la resistencia<sup>(78)</sup>.

Las variantes de VHC más frecuentes que confieren un bajo nivel de resistencia, de 3 a 25 veces de aumento de la  $CI_{50}$  de TVR, fueron V36A/M, T54A/S, R155K/T y A156S. Sin embargo, las variantes A156T y V36M+R155K confieren un alto nivel de resistencia (más de 25 veces de aumento) al TVR. En general, la capacidad de replicación de las variantes resistentes al TVR era menor que la del virus salvaje<sup>(79)</sup>.

Una vez seleccionadas, las variantes de resistencia a TVR, en ausencia de presión farmacológica, tienden a revertir en el tiempo. El 77% de los pacientes que no alcanzaron RVS a TVR en combinación con Peg-IFN/RBV en los ensayos en fase III, presentaron alguna variante de resistencia (254/388). En el 60% de estos pacientes (153/254), las variantes de resistencia dejaban de detectarse en una mediana de 9,7 meses, sin que se detectasen diferencias de la desaparición de RAVs entre los pacientes naïve y retratados.

TVR y BOC tienen un perfil de resistencia muy similar y estudios *in vitro* han demostrado que hay un alto grado de resistencia cruzada entre ellos<sup>(80)</sup>.

## **Eficacia**

Para evaluar la eficacia del tratamiento con TVR se hicieron dos ensayos clínicos, uno con pacientes naïve (ADVANCE) y otro con pacientes previamente tratados (REALIZE)<sup>(81,82)</sup> (tabla 10).

**Tabla 10.** Características de los ensayos clínicos Fase III del TVR.

	ADVANCE	REALIZE
<b>Número de participantes</b>	1088	662
<b>Sexo masculino (%)</b>	58	69
<b>Raza (%)</b>		
<b>Blanco</b>	89	93
<b>Americano africano</b>	9	5
<b>Cirrosis (%)</b>	6	26
<b>CV elevada (%)</b> (> 800000 UI/mL)	77	88
<b>Respuestas al tratamiento previo (grupo experimental/grupo control)</b>		
<b>Naïve</b>	1088	-
<b>Respuesta nula</b>	-	185
<b>Respuesta parcial</b>	-	126
<b>Recidiva/recaída</b>	-	351
<b>Tratamiento</b>		
<b>Grupo control</b>	IFN/RBV 48 semanas	IFN/RBV 48 semanas
<b>Grupo experimental A</b>	IFN/RBV + Telaprevir 8 sem y adicional IFN/RBV según respuesta (T8):  - Si ARN-VHC detectable en semana 4 o 12, debe continuar el tratamiento 36 semanas adicionales IFN/RBV.  - Si ARN-VHC detectable en semana 4 o 12 (respuesta virológica rápida extendida), debe continuar el tratamiento 12 semanas adicionales con IFN/RBV.	Lead-in IFN/RBV 4 sem, Telaprevir + IF/RBV 12 sem y, por último, 32 sem IFN/RBV
<b>Grupo experimental B</b>	IFN/RBV + Telaprevir 12 sem y adicional IFN/RBV según respuesta (T12):  - Si ARN-VHC detectable en semana 4 o 12, debe continuar el tratamiento 36 semanas adicionales con IFN/RBV.  - Si ARN-VHC detectable en semana 4 o 12, debe continuar el tratamiento 12 semanas adicionales con IFN/RBV.	Telaprevir + IFN/RBV 12 sem, seguido de IFN/RBV 36 sem

**Tabla 10 (continuación).** Características de los ensayos clínicos Fase III del TVR.

	<b>ADVANCE</b>	<b>REALIZE</b>
<b>Tipo de IFN</b>	pegIFN- $\alpha$ -2a, 180 $\mu$ g/sem	pegIFN- $\alpha$ -2a, 180 $\mu$ g/sem
<b>Dosis de RBV</b>	1000-1200 mg/día	1000-1200 mg/día
<b>Dosis Telaprevir</b>	750 mg/8h	750 mg/8h
<b>Lead-in (4 semanas)</b>	No	Un grupo experi- mental
<b>Duración triple terapia</b>	8 o 12 semanas	12 semanas
<b>Duración si respuesta rápida</b>	24 semanas	48 semanas
<b>Duración si ausencia de respuesta rápida</b>	48 semanas	48 semanas
<b>Reglas de parada</b>	Si CVP > 1000 UI/mL en la semana 4 se continuó con biterapia.  Si en la semana 12 el descenso era < 2 log <sub>10</sub> se suspendía todo el tratamiento. Si ARN detectable en cualquier momento entre la semana 24 y la 40 se suspendía todo el tratamiento.	Si CVP > 100 UI/mL en las semanas 4, 6 y 8 se continuó con biterapia.  Si en la semana 12 (grupo control y grupo A) y en la semana 16 (grupo B) el descenso era < 2 log <sub>10</sub> se suspendía el tratamiento.  Si ARN detectable en cualquier momento entre la semana 24 y la 36 se suspendía el tratamiento.

### Estudio ADVANCE

El ensayo clínico ADVANCE es un estudio aleatorizado (1:1:1), doble ciego en el que participaron 1088 pacientes con infección por VHC genotipo 1 que no habían sido previamente trata-

dos. Se compara la eficacia y seguridad del tratamiento con triple terapia con TVR/PegIFN/RBV con dos esquemas de tratamiento de diferente duración, 8 (T8) o 12 semanas (T12), frente a la terapia estándar con PegIFN/RBV.

La variable principal fue la RVS. Las secundarias fueron tanto la respuesta al final del tratamiento y la tasa de recidiva.

En los pacientes que presentaban CV superior a 1000 UI/mL en la semana 4 se suspendió TVR y se continuó con PegIFN asociado a RBV. Si en la semana 12, el descenso de la CV era inferior a  $2 \log_{10}$ , se suspendía el tratamiento completo, al igual que si el ARN-VHC era detectable en cualquier momento entre las semanas 24 y 40.

En este estudio se determinó que la eficacia, en términos de RVS y respuesta viral al final de tratamiento, fue superior de forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados con TVR asociado al tratamiento estándar con respecto a los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. La tasa de recidiva fue inferior en los grupos con TVR asociado al tratamiento estándar frente al grupo con tratamiento con biterapia. En la comparación de ambos grupos experimentales (T12 vs. T8), se observó que la RVS fue superior con el tratamiento con T12 (tabla 11).

**Tabla 11.** Resultados de eficacia del tratamiento con telaprevir en pacientes naïve.

	<b>T12</b> n = 363	<b>T8</b> n = 364	<b>PegIFN/RBV</b> n = 361
<b>RVS (%)</b>	75	69	44
<b>Respuesta viral al final de tratamiento (%)</b>	87	81	63
<b>Tasa de recidiva (%)</b>	9	9	28

### Estudio REALIZE

El ensayo clínico REALIZE es un estudio de fase III, aleatorizado (2:2:1), triple ciego en pacientes infectados de forma crónica por el VHC genotipo 1, que se habían sido tratados previamente al tratamiento estándar con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del TVR/PegIFN/RBV con dos esquemas de tratamiento distintas frente a la biterapia convencional.

En los dos grupos de tratamiento con que incluían el TVR, este se usó durante 12 semanas en cada uno de los grupos. En uno de ellos, se realizaba una terapia lead-in con PegIFN/RBV durante 4 semanas previamente al tratamiento con la triple terapia.

El objetivo principal de este estudio era determinar la superioridad del tratamiento que incluía el TVR frente al tratamiento

estándar en relación con sus RVS. El objetivo secundario fue evaluar la eficacia de retrasar el tratamiento con TVR mediante un lead-in previo.

En los tres grupos aleatorizados la duración del tratamiento fue de 48 semanas, con un seguimiento de los pacientes hasta la semana 72. El tratamiento con TVR se suspendió en los pacientes con CV > 100 UI/ml en las semanas 4, 6 y 8 y se continuó con biterapia. Si en la semana 12 (grupo control y grupo sin lead-in) y en la semana 16 (grupo con lead-in) el descenso era  $< 2 \log_{10}$  se suspendía todo el tratamiento. Si los niveles plasmáticos de ARN-VHC eran detectables en cualquier momento entre la semana 24 y la 36 se suspendía todo el tratamiento.

En el análisis por subgrupos según la respuesta al tratamiento previo (recaída previa, respuesta parcial y nula) la RVS fue superior en cada grupo de tratamiento que incluía el TVR frente al tratamiento con PegIFN/RBV.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos de tratamiento con TVR con y sin lead-in (tabla 12).

**Tabla 12.** Resultados de eficacia de TVR en pacientes retratados.

	T12	T12 Lead-in	PegIFN/RBV
<b>RVS (%): recaída previa (53% población total)</b>	n = 145 83	n = 141 88	n = 68 24
<b>RVS (%): respuesta parcial (19% población total)</b>	n = 49 59	n = 48 54	n = 27 15
<b>RVS (%): respuesta nula (28% población total)</b>	n = 72 29	n = 75 33	n = 37 5

## Seguridad

El perfil de seguridad del TVR se basa en tres ensayos clínicos fase II y dos ensayos fase III que ya se han mencionado anteriormente, así como casos espontáneos postcomercialización. En total se analizan 3441 pacientes que recibieron el TVR en la triple terapia.

Los efectos adversos más frecuentes al asociar TVR fueron rash, prurito, anemia, náuseas, diarrea, vómitos, disgeusia y hemorroides (tabla 13). Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con TVR a nivel de anemia de cualquier grado (36% vs. 18% grupo control) y rash de cualquier grado (36% y 23% para los pacientes tratados con TVR y terapia estándar, respectivamente).

La frecuencia de efectos adversos graves y de efectos adversos de grado 3 o superior fue mayor para el grupo de tratamiento con TVR (23% del grupo con TVR vs. 12% del grupo con biterapia). Así mismo, los efectos adversos que provocaron la discontinuación de los fármacos también fue superior en el grupo que asociaba TVR (10% vs. 7% del grupo control), siendo el rash la principal causa de suspensión del tratamiento.

**Tabla 13.** Efectos adversos más frecuentes con el uso del TVR asociado a PegIFN/RBV

	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Infecciones</b>	Frecuentes	Candidiasis oral
<b>Trastornos hematológicos</b>	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Trombocitopenia, linfopenia
<b>Trastornos endocrinos</b>	Frecuentes	Hipotiroidismo
<b>Trastornos metabólicos</b>	Frecuentes	Hiperuricemia, hiperpotasemia
<b>Trastornos neurológicos</b>	Frecuentes	Disgeusia, síncope
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, hemorroides, proctalgia
	Frecuentes	Prurito anal, hemorragia rectal, fisura anal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos cutáneos</b>	Muy frecuentes	Rash, prurito
	Frecuentes	Eczema, edema facial, exantema exfoliativo.
<b>Trastornos generales</b>	Frecuentes	Edemas periféricos

Efectos muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) o frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

## Rash

El efecto adverso más relevante del tratamiento con TVR es el rash. El 55% de los pacientes tratados con TVR presentaron rash cutáneo de cualquier grado de gravedad frente al 33% que lo presentaron siendo tratados con la biterapia. Más del 90% de los rash notificados eran de intensidad leve o moderada, que no obligaron a retirar el tratamiento, y que se trataron en la mayoría de los casos con antihistamínicos y corticoides tópicos. En cuanto a los casos de reacciones cutáneas graves, se reportaron 3 pacientes que presentaron un Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia (Síndrome DRESS) y otros 3 pacientes que sufrieron un Síndrome de Stevens-Johnson. En todos estos casos se tuvo que retirar el tratamiento.

El rash podía aparecer en cualquier momento del tratamiento y desaparecía tras interrumpir o terminar el tratamiento con TVR, aunque podían pasar varias semanas.

## Anemia

La anemia apareció, en cualquier grado, en el 32,1% de los pacientes tratados con TVR frente al 14,8% de los que recibieron biterapia. El 21,6% de los pacientes del grupo de TVR y el 9,4% de los pacientes del grupo control tuvieron que reducir la dosis de RBV por este motivo. En el 1% de los pacientes tratados con la triple terapia se administró eritropoyetina (EPO) frente al 0,8% del grupo control. El 2,5% de los pacientes tratados con TVR requirieron al menos una transfusión sanguínea frente al 0,7% del grupo PegIFN/RBV.

## Posología

Se administran 3 comprimidos de TVR 375 mg dos veces al día con alimentos. También se pueden administrar dos comprimidos de 375 mg cada 8 horas con alimentos. Siempre debe de ser administrado en combinación con PegIFN- $\alpha$  y RBV.

El tratamiento en combinado con TVR/PegIFN/RBV se debe administrar durante 12 semanas. En pacientes naïve y retratados recidivantes, la duración del tratamiento posterior con PegIFN- $\alpha$  y RBV depende de la respuesta al tratamiento y si el paciente es cirrótico:

- Si ARN-VHC es indetectable en la semana 4 y 12 de tratamiento se deberá administrar PegIFN- $\alpha$  y RBV durante 12 semanas más, hasta alcanzar las 24 semanas de tratamiento.
- Si ARN-VHC es detectable en la semana 4 o 12 de tratamiento, el tratamiento con PegIFN- $\alpha$  y RBV deberá prolongarse 36 semanas, alcanzando una duración total de tratamiento de 48 semanas.
- En todos los pacientes cirróticos, independientemente de si es o no detectable el ARN-VHC, deberán prolongar el tratamiento con biterapia 36 semanas, con una duración total de tratamiento de 48 semanas.

En pacientes retratados que tuvieron una respuesta parcial o nula al tratamiento se le administra la triple terapia durante 12

semanas y posteriormente se continuaba con PegIFN- $\alpha$  y RBV durante 36 semanas más, hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas.

En todos los pacientes que en la semana 4 o 12 tienen un ARN-VHC > 1000 UI/mL se debe suspender el tratamiento, ya que ningún paciente de los estudios de fase III (ADVANCE y REALIZE) consiguieron alcanzar una RVS si presentaban estos valores.

### **1.5.5.3. Factores predictores de respuesta en la triple terapia**

El factor predictor de RVS más importante en los pacientes tratados con la triple terapia es la RVRe, sobre todo para pacientes naïve<sup>(83)</sup>.

En pacientes naïve, en los estudios SPRINT-2 y ADVANCE mostraron que tanto la fibrosis como el polimorfismo IL28B jugaban un papel importante en la obtención de la RVS. En el caso del SPRINT-2 se comprobó una mayor respuesta en pacientes que no presentaban una fibrosis avanzada (67% vs. 52%). Así mismo, en el estudio ADVANCE también se observó el mismo dato, obteniendo una mayor RVS en los pacientes sin fibrosis avanzada (78% vs. 62%). Además, otros factores que afectaban negativamente en la RVS fueron la etnia negra, el genotipo viral 1a y una CV-VHC > 400000 UI/mL antes del inicio del tratamiento.

En los pacientes retratados, los estudios RESPOND-2 y REALIZE mostraban que la respuesta previa al tratamiento con la

biterapia afectaba en la probabilidad de conseguir la RVS, con un aumento progresivo del porcentaje con RVS desde los NR, a PR y, finalmente, los R (49% en PR, 69% de R en ensayo RESPOND-2; 29%, 59%, 83% respectivamente en el ensayo REALIZE). Por otro lado, en el brazo de lead-in del estudio RESPOND-2 mostró unas tasas de RVS significativamente más bajas entre los pacientes que presentaron un descenso menor a  $1 \log_{10}$  en el ARN-VHC comparado con los que presentaban un descenso mayor de  $1 \log_{10}$  después de las 4 semanas de tratamiento inicial con PegIFN/RBV (34% vs. 79%, respectivamente). Estas tasas se confirmaron al estratificar a los pacientes según su respuesta al tratamiento previo (tabla 14).

**Tabla 14.** Factores asociados a buena respuesta en pacientes VHC genotipo 1 naïve y retratados.

Pacientes naïve	Pacientes pretratados
ARN-VHC pretratamiento < 400000 UI/mL	Respuesta al tratamiento previo con biterapia
IL28B CC vs. TT	Ausencia de cirrosis
Ausencia de cirrosis	Caída $\geq 1 \log_{10}$ en el ARN-VHC tras el lead-in en el tratamiento con BOC
Genotipo 1b	
Etnia blanca	
Caída $\geq 1 \log_{10}$ en el ARN-VHC tras el lead-in en el tratamiento con BOC	
Bajo IMC (BOC)	

(Chopra A y cols. Liver Int. 2013).

## Importancia de la fibrosis

La gravedad de la fibrosis hepática se debe considerar como un factor predictor de respuesta al tratamiento con la triple terapia. En el estudio REALIZE, la RVS se alcanzaba en el 74% de los pacientes que presentaban una fibrosis F0-F2, 66% de los F3 y 47% de los cirróticos, siendo el impacto mucho mayor en los pacientes que eran parcialmente respondedores (F0-F2: 72%, F3: 56%, F4: 34%) o nulos (F0-F2: 41%, F3: 39%, F4: 14%), mientras que en los recidivantes no tenía impacto (F0-F2: 86%, F3: 85%, F4: 84%). En el estudio RESPOND-2 se comunicaron datos parecidos, la RVS en pacientes F0-F1 era del 67%, frente al 44% de la RVS de los que presentaban una fibrosis F3-F4.

En los estudios con pacientes naïve también tenía un alto impacto. De esta forma, en el ensayo SPRINT-2 los pacientes F0-F1 tenían una RVS del 71%, mientras que los F3-F4 del 41%. Así mismo, en el estudio ADVANCE con TVR, aunque el grado de fibrosis se medía de forma diferente, también arrojaba datos en la misma dirección, con una RVS del 81% en los pacientes sin fibrosis o mínima, mientras que los pacientes con fibrosis portal, fibrosis en puentes y cirróticos tenían una respuesta gradualmente decreciente (75%, 62% y 62% respectivamente).

Sin embargo, en los ensayos pivotaes se incluyeron muy pocos pacientes con fibrosis hepática avanzada, por lo que los datos que se mostraban no eran concluyentes y deben de ser interpretados con precaución.

## Polimorfismo IL28B y su influencia

El gen IL28B, localizado en el cromosoma 19, codifica al interferón lambda 3 (IFN- $\lambda$ -3), una potente citoquina antiviral. Cerca de este gen se han localizado varios polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP) (figura 11), gracias a estudios de asociación del genoma completo. Aunque se consideraron más de 500.000 SNP, los investigadores encontraron que el mayor predictor de RVS fue el SNP rs12979860, que estaba dentro del clúster de genes que codifican el INF- $\lambda$ . En esta posición, el alelo C es el que más frecuentemente se observaba en la población blanca y se asociaba a una mayor RVS. De esta forma, personas con un genotipo CC tenían tasas de RVS dos veces mayores que las que tenían un alelo T. En contraste, el alelo T es más frecuente en la población negra, estando presente entre el 50 y 69% de la población keniana y nigeriana, lo que explicaría las diferencias étnicas en términos de RVS, y que se considere la etnia negra con un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento.

El segundo SNP que se asociaba con más fuerza a RVS fue el SNP rs8099917, a 7,5 kilobases del codón de comienzo del gen IL28B, y a 4378 bases de distancia de rs12979860, siendo aquel el que más se asociaba a un aclaramiento espontáneo del VHC.<sup>(84-87)</sup>



**Figura 11.** Localización de los polimorfismos IL28B más importantes (Ahlenstiel G y cols. J Gastroenterol. 2010).

De forma retrospectiva, y debido a los resultados antes mencionados, se efectuó un análisis exploratorio en base a la clasificación genética del polimorfismo IL28B rs12979860, que fue evaluado como factor predictor de la RVS. Se realizó en el 42% de los pacientes incluidos en el estudio ADVANCE y en el 80% de los pacientes del estudio REALIZE. En el estudio ADVANCE se encontraron diferencias significativas en los pacientes según el polimorfismo IL28B, presentando una mayor tasa de RVS cuando los dos alelos eran C, disminuyendo si uno de ellos era T (CC: 90%; CT 71%, TT 73%). En cambio, en el estudio REALIZE entre los pacientes con PR y NR al tratamiento anterior, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos experimentales y el grupo control respecto al genotipo IL28B (tabla 15).

**Tabla 15.** Tasas de RVS según genotipo IL28B rs12979860 en los estudios fase III del TVR.

	<b>Genotipo IL28B rs12979860</b>	<b>PegIFN/RBV RVS (%)</b>	<b>T12 RVS (%)</b>	<b>T12 Lead-in RVS (%)</b>	<b>T8 RVS (%)</b>
<b>ADVANCE</b>	C/C	64	90	-	84
	C/T	25	71	-	57
	T/T	23	73	-	59
<b>REALIZE (recaedores)</b>	C/C	33	85	92	-
	C/T	20	85	86	-
	T/T	30	87	84	-
<b>REALIZE (respondedores parciales)</b>	C/C	20	67	60	-
	C/T	20	67	48	-
	T/T	0	67	75	-
<b>REALIZE (respondedores nulos)</b>	C/C	0	0	0	-
	C/T	6	31	28	-
	T/T	7	25	38	-

En cuanto al BOC, IL28B rs12979860 fue genotipado en el 62% de los pacientes del ensayo SPRINT-2 y en el 66% de los pacientes del RESPOND-2 también de forma retrospectiva, aunque los resultados, como en el caso del TVR, deben de ser analizados con precaución por el escaso tamaño muestral y los sesgos que se podrían producir al intentar extrapolarlos a la población general. Se observó que el BOC asociado al tratamiento estándar aumentaba la eficacia en términos de RVS en pacientes naïve con polimorfismo genético IL28B CT y TT. Entre los pacientes retratados también aumentaba la RVS independientemente del polimorfismo genético IL28B (tabla 16).

**Tabla 16.** Tasas de RVS según genotipo IL28B rs12979860 en los estudios fase III del BOC.

	<b>Genotipo IL28B rs12979860</b>	<b>PegIFN/RBV RVS (%)</b>	<b>BOC-TGR RVS (%)</b>	<b>BOC44 RVS (%)</b>
<b>SPRINT-2</b>	C/C	78	82	80
	C/T	28	65	71
	T/T	27	55	59
<b>RESPOND-2</b>	C/C	46	79	77
	C/T	17	61	72
	T/T	50	55	72

#### 1.5.5.4. Estudio en práctica clínica previa a la comercialización

Desde la aparición de la primera generación de IP, se consideró que los pacientes cirróticos tenían una mayor necesidad del tratamiento antiviral debido a las mayores tasas de supervivencia cuando alcanzaban la RVS y la menor tasa de aparición de CHC. En Francia existe un programa de acceso temprano a medicamentos para su uso antes de que tenga la autorización oficial. De esta forma, se creó una cohorte de 511 pacientes cirróticos infectados con VHC genotipo 1 no respondedores al tratamiento previo con PegIFN/RBV, que se beneficiaron de este programa y se llamó cohorte CUPIC<sup>(88)</sup>.

Entre los pacientes que recibieron TVR, el 74% de R, 40% de PR, y 19% de NR consiguieron RVS12. Entre los que recibieron BOC el 54% de los R, 38% de PR y ninguno de los NR lograron RVS12. En un análisis multivariante la RVS se asociaba a la respuesta previa

que presentaron con el tratamiento con PegIFN/RBV, el genotipo 1b y a un recuento plaquetario mayor de 100000/mm<sup>3</sup>. Así mismo, efectos adversos graves aparecieron en el 50% de los pacientes, incluyendo descompensaciones cirróticas, infecciones graves en el 10% y muertes en el 2%. Se comprobó en el análisis multivariante que un nivel basal de albúmina al comenzar el tratamiento menor de 35 g/L y un recuento plaquetario menor de 100000/mm<sup>3</sup> eran factores predictivos para la aparición de efectos adversos graves y muerte.

### **1.5.6. Nuevos tratamientos de la infección crónica por VHC**

En el año 2015 aparecieron nuevos fármacos AADs que eran capaces de conseguir una RVS en más del 90% de los pacientes tratados, ocasionando pocos efectos adversos y con una duración del tratamiento de entre el 12 o 24 semanas. En muchos casos se podía evitar el tratamiento con PegIFN (regímenes libres de IFN), evitando una inyección semanal y sus efectos adversos. Estos son los AADs de segunda generación que presentan una mayor potencia antiviral, una barrera genética más alta y eficaz frente a varios genotipos. De esta forma, el tratamiento del VHC se ha diversificado, con multitud de pautas diferentes según el genotipo viral, la fibrosis hepática, las comorbilidades y la medicación concomitante. De esta forma se han realizado múltiples guías de tratamiento y consenso entre profesionales a fin de escoger la mejor pauta terapéutica en función de la evidencia y todas las variables antes descritas, permitiendo regímenes de tratamiento más cortos y mejor tolerados<sup>(89,90)</sup>.

Los AADs se clasifican en tres grandes grupos: los IPs NS3/4A, como los previamente descritos TVR y BOC, así como el simeprevir; los inhibidores de la polimerasa NS5B, que pueden ser análogos de nucleósido/nucleótido como el sofosbuvir, o análogo no nucleósido como el dasabuvir y los inhibidores del complejo de replicación NS5A, como el daclatasvir, ledipasvir y ombitasvir (18) (tabla 17).

**Tabla 17.** Características de los antivirales directos del VHC.

Clase de inhibidor	Fármacos	Cobertura genotípica	Potencia	Barrera genética
<b>Proteasa NS3/4A</b>	1ª generación: boceprevir, telaprevir	1	Alta	Intermedia-baja
	2ª generación: simeprevir, ritonavir, paritaprevir, grazoprevir	Pangenotípica	Alta	Intermedia
<b>NS5A</b>	Daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir, elbasvir	1	Muy alta	Intermedia-baja
<b>Polimerasa NS5B</b>	Análogos de nucleós(t)idos: sofosbuvir	Pangenotípica	Alta	Intermedia-alta
	No análogos de nucleósidos: dasabuvir	Pangenotípica	Intermedia-alta	Baja

## **Sofosbuvir/Ledipasvir**

Sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa NS5B análogo de nucleótido con actividad pangenotípica. Se administra vía oral a una dosis diaria de 400 mg. El 80% se excreta por vía urinaria y el 15% por las heces. El aclaramiento renal es su mayor vía de eliminación, por lo que a los pacientes con un fallo renal o con enfermedad renal avanzada se debe de evitar su administración, ya que puede aumentar la exposición al fármaco hasta en 20 veces. Es un fármaco bien tolerado, siendo la cefalea y la astenia los efectos adversos más frecuentes cuando se asocia a la RBV. Cuando se asocia a PegIFN/RBV son las náuseas, astenia, insomnio y anemia.

Ledipasvir es un inhibidor de la proteína NS5A, que se administra en una dosis de 90 mg al día. La principal vía excretora es la vía biliar. Siempre se administra asociado al sofosbuvir, y los efectos adversos más frecuentes de esta combinación son el cansancio y dolor de cabeza.

La evaluación de la eficacia de la combinación sofosbuvir y ledipasvir en paciente mono infectados con genotipo 1 se llevó a cabo con los ensayos clínicos ION-1, ION-2 y ION-3 (91–93). En el ensayo clínico ION-1 se incluyeron pacientes naïve, un 16% de ellos cirróticos compensados, logrando una RVS a las 12 semanas postratamiento del 97% y 99% con un tratamiento de 12 semanas con y sin RBV, respectivamente. En el estudio ION-2 se evaluaron paciente retratados, el 20% de ellos cirróticos compensados, logrando una RVS del 96% y 94% con y sin RBV, respectivamente. En

el ensayo ION-3 se evaluaron pacientes naïve, no cirróticos para explorar la posibilidad de recortar el tratamiento a 8 semanas. En este se alcanzó la RVS en el 94% de los pacientes sin asociar RBV, y en el 93% asociando RBV.

Para el genotipo 1 también se realizó el estudio TARGET, con 2.099 pacientes, de los cuales el 50% eran tratados previamente y el 41% de estos cirróticos, tratándose con sofosbuvir y ledipasvir de 8 a 24 semanas. Se alcanzó una RVS del 97%, sin que hubiera diferencias en el uso o no de RBV<sup>(94)</sup>.

Para los pacientes genotipo 4 se realizó el ensayo clínico SYNERGY, en el que, tras 12 semanas de tratamiento combinado sin RBV, se alcanzó una RVS del 95%<sup>(95)</sup>. En el caso del genotipo 5, se ha realizado un ensayo clínico fase II con pacientes naïve y retratados que fueron tratados con sofosbuvir y ledipasvir 12 semanas alcanzado el 95% de los pacientes una RVS<sup>(96)</sup>.

### **Sofosbuvir/Velpatasvir**

Velpatasvir es un inhibidor del complejo de replicación NS5A, que se administra conjuntamente con sofosbuvir en una dosis oral diaria de 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir. Este último es metabolizado in vitro por el complejo CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4. Su principal vía excretora es la biliar, sin que tenga una relevancia significativa que los pacientes sean cirróticos (incluso descompensados), ya que no se altera su concentración plasmática.

La eficacia de esta asociación en el genotipo 1 se basa en los resultados del ensayo clínico ASTRAL-1<sup>(97)</sup>, en el que el 22% de los pacientes eran cirróticos, el 66% naïve y el 34% retratados, de los cuales el 44% fueron tratados previamente con antivirales directos. El tratamiento consistía en la combinación de sofosbuvir y velpatasvir durante 12 semanas sin RBV, observando una RVS del 98% independientemente del grado de cirrosis. En este estudio también se analizó la eficacia en el genotipo 4 (23% cirróticos, 55% naïve, 45% retratados), en el genotipo 5 (14% cirróticos, 69% naïve, 31% retratados) y genotipo 6 (15% cirróticos, 93% naïve, 7% retratados) que mostró una RVS12 del 100%, 97% y 100% respectivamente.

En el ensayo clínico ASTRAL-2 se estudió a pacientes infectados por VHC genotipo 2 (14% cirróticos compensados, 86% naïve, 14 % retratados) que se trataron con sofosbuvir y velpatasvir durante 12 semanas sin RBV, alcanzando una RVS12 en el 99% de los pacientes.

En el estudio fase III ASTRAL-3 con pacientes infectados con genotipo 3 (29% con cirrosis compensada, 74% naïve y 26% retratados) se alcanzó RVS12 en el 98% de los pacientes naïve sin cirrosis, 93% de los pacientes naïve cirróticos compensados, 91% de los pacientes retratados sin cirrosis y en el 89% de los retratados cirróticos compensados<sup>(98)</sup>.

### **Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir**

Paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3-4A, que se metaboliza por el citocromo CYP3A4 y que se administra conjun-

tamente con ritonavir, un inhibidor de este citocromo, como potenciador farmacológico, que permite administrarla una vez al día y a menor dosis que sin el ritonavir.

Ombitasvir es un inhibidor NS5A que se elimina principalmente en las heces, como el paritaprevir. La dosis diaria recomendada es dos comprimidos de ritonavir/paritaprevir/ombitasvir (50 mg/75 mg/12.5 mg cada comprimido) una vez al día con comida.

Dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la ARN polimerasa, que se administra en comprimidos de 250 mg dos veces al día, junto con la combinación anterior en pacientes con VHC genotipo 1.

En el estudio SAPPHERE-1 se incluyeron 631 pacientes infectados por VHC genotipo 1 naïve a tratamiento previo que se trataron con Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir durante 12 semanas, alcanzando una RVS12 del 95% en pacientes genotipo 1a y del 98% en genotipo 1b<sup>(99)</sup>. En el estudio SAPPHERE-2, con pacientes no cirróticos y retratados, se usó esta combinación durante 12 semanas con RBV, logrando una RVS12 del 96% en el genotipo 1a, y del 97% en el genotipo 1b. Analizando los resultados por subgrupos, los recidivantes presentaron una tasa de RVS12 del 95%, los parcialmente respondedores del 100% y los respondedores nulos del 95%<sup>(100)</sup>. En pacientes cirróticos compensados se realizaron dos estudios, uno de ellos en pacientes naïve, TURQUOISE-2, en el que se añadía la RBV y se logró una RVS12 en el 92% de los pacientes genotipo 1a y 99% de los genotipo 1b<sup>(101)</sup>.

En el TURQUOISE-3 se incluyeron pacientes naïve y retratados genotipo 1b tratados 12 semanas sin RBV, alcanzando el 100% del RVS12<sup>(102)</sup>.

En pacientes genotipo 4 se realizó el ensayo clínico AGATE-1, en el que se incluían al 51% de pacientes naïve y 49% de retratados con cirrosis compensada durante 12 semanas con Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir alcanzando el 97% de tasa de RVS12<sup>(103)</sup>. El estudio PEARL-1 se hizo en pacientes naïve y retratados sin cirrosis tratados 12 semanas logrando el 100% RVS12 en ambos grupos tratados junto con RBV<sup>(104)</sup>.

### **Grazoprevir/Elbasvir**

Elbasvir es un inhibidor de NS5A del VHC y grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Ambos se metabolizan parcialmente por el citocromo CYP3A4, sin que de lugar a metabolitos circulantes en el plasma. Su principal vía de eliminación es la biliar y fecal. Ambos fármacos se administran de forma conjunta en un comprimido con 100mg de grazoprevir y 50mg de elbasvir una vez al día.

Para los pacientes genotipo 1, 4 y 6 se realizó el ensayo clínico C-EDGE-TN. En el estudio había en total 421 pacientes, de los cuales 382 participantes estaban infectados por el genotipo 1 (22% cirróticos). Se consiguió una RVS12 del 92% en los genotipo 1a y del 100% en el genotipo 1b. En el genotipo 4 se logró un 100% de RVS12 y con el genotipo 6 del 80%<sup>(105)</sup>.

## **Sofosbuvir/Daclatasvir**

Daclatasvir es un inhibidor de la proteína NS5A que se administra en dosis de 60 mg o 30 mg si se precisara una reducción de la dosis. También es sustrato de CYP3A4 y se ha comprobado que los inhibidores potentes de este citocromo incrementan los niveles de daclatasvir por lo que se debe de ajustar la dosis.

Un estudio francés que evaluaba la eficacia de la combinación de sofosbuvir y daclatasvir entre 768 pacientes genotipo 1 en la práctica diaria, se consiguió una RVS12 del 95% (92% sin RBV durante 12 semanas, 98% con RBV durante 24 semanas). Entre los pacientes cirróticos se comprobó que era superior el régimen de 24 semanas<sup>(106)</sup>.

En un estudio abierto que analizó la respuesta de 211 pacientes se logró una RVS12 del 98% de los 126 pacientes naïve y 98% de los 41 pacientes retratados con inhibidores de la proteasa genotipo 1. En el genotipo 2 se consiguió en el 92% de los 26 pacientes incluidos, y en el 89% de los 18 pacientes genotipo 3<sup>(107)</sup>.

En el ensayo clínico fase III ALLY-3 se llegó a la conclusión que un tratamiento de 12 semanas con sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas lograba una RVS12 en el 96% de los pacientes genotipo 3 sin cirrosis y que era bien tolerado<sup>(108)</sup>. En otro estudio que se realizó postcomercialización en una cohorte de pacientes de la práctica clínica diaria se consiguió una RVS12 en el 96% de los pacientes genotipo 1a, 88% de los genotipo 3 y en el 100% de los pacientes con genotipo 2, 4 y 5<sup>(109)</sup>.

## **Sofosbuvir/Simeprevir**

Simeprevir es un inhibidor específico de la serina proteasa NS3/4A que se administra vía oral a una dosis de 150mg una vez al día. Se une en un altísimo porcentaje a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Sufre un metabolismo oxidativo hepático a través del citocromo CYP3A y se elimina a través de excreción biliar. Siempre se administra junto al sofosbuvir para evitar asociar el PegIFN.

En el estudio fase III OPTIMIST-1, se estudió la asociación de sofosbuvir y simeprevir sin RBV 12 u 8 semanas en pacientes infectados por el genotipo 1 y sin cirrosis (70% naïve y 75% genotipo 1a). La tasa de RVS12 en el total fue del 97% en los pacientes tratados 12 semanas y del 83-85% en el brazo de 8 semanas<sup>(110)</sup>. En el estudio OPTIMIST-2 se incluyeron pacientes genotipo 1 naïve y con fallo previo a PegIFN/RBV para ser tratados con sofosbuvir y simeprevir 12 semanas, en el primer grupo la RVS12 fue del 88% y en el de los retratados del 79%. Estos datos hace que esta pauta se considere como subóptima al presentar porcentajes por debajo del 90% en pacientes genotipo 1a y cirróticos<sup>(111)</sup>.

La eficacia de esta combinación para el genotipo 4 se estudió en un ensayo clínico español, PLUTO, que incluyó a 40 pacientes, de los cuales el 68% habían recibido tratamiento previo y el 18% eran cirróticos. El 100% de los pacientes consiguieron una RVS12 y fue, en general, bien tolerado<sup>(112)</sup>.

### 1.5.7. Futuros tratamientos

Aunque con los nuevos tratamientos para la infección crónica por VHC tienen una alta tasa de RVS se siguen buscando combinaciones que tengan al menos un 90% de efectividad, junto con los mínimos efectos adversos posibles, lo que significaría también bajar el precio de los mismos al aumentar la competencia y la variedad de pautas disponibles. De la misma forma, se está intentando que la duración del tratamiento sea la menor posible, así como el número de comprimidos que tenga que tomar el paciente para mejorar la adherencia, y que las interacciones con otros fármacos también se reduzcan.

La combinación sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) es un combo con un inhibidor de la polimerasa, de NS5A y de la proteasa. Es pangénotípico, con alta barrera a resistencias y activo frente a variantes resistentes de NS3 y NS5A, que presenta un metabolismo renal e interacciones farmacológicas (CYP). Para su estudio se han realizado los ensayos POLARIS<sup>(113,114)</sup>. En el POLARIS-1, que es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se está definiendo su eficacia a 12 semanas en 411 pacientes que han fracasado con un tratamiento previo con un inhibidor de NS5A y los resultados definitivos están pendientes de ser publicados, aunque tiene potencial para ser seguro, bien tolerado y efectivo en estos pacientes, con tasas cercanas al 100% de eficacia. El POLARIS-2 es un estudio de no inferioridad en el que se ha comparado la pauta SOF/VEL/VOX 8 semanas frente a Sofosbuvir y velpatasvir 12 semanas en pacientes naïve con

cualquier genotipo. Los resultados son similares en ambos brazos del estudio (RVS > 90%), excepto en pacientes cirróticos y en el genotipo 1a, donde hay tasas de RVS ligeramente inferiores. En el estudio POLARIS-3 se volvieron a comparar ambos tratamientos con la misma duración, pero en esta ocasión en pacientes cirróticos genotipo 3 naïve a tratamiento previo con AADs, presentando tasas de RVS sin diferencias entre ambos tratamientos.

Otro tratamiento en estudio es la combinación glicaprevir + pibrentasvir (inhibidor NS3/4A y NS5A), pangentópico con una alta barrera de resistencias y activo frente a variantes resistentes NS3 y NS5A, con una mínima excreción renal y ausencia de interacciones farmacológicas con el CYP. Los ensayos SURVIVOR-I Y SURVIVOR-II son dos estudios fase 2, abiertos, multicéntricos que incluyen a 449 pacientes no cirróticos infectados por genotipo 1-6 naïve y tratados previamente con PegIFN/RBV, en los que se administra la combinación con o sin RBV durante 8 o 12 semanas, alcanzando tasa de RVS12 mayores del 95% en todos los genotipos excepto el 3, donde la RVS estaba en torno 83%-94%<sup>(115)</sup>. Para estudiar esta combinación en los pacientes genotipo 1 que han fracasado al tratamiento con antivirales directos se ha realizado el ensayo MARGELLAN-1 donde se han comprobado altas tasas de eficacia y ha sido bien tolerado, sin que la coadministración de RBV mejorara la eficacia<sup>(116)</sup>.

Por otro lado también se están buscando nuevas dianas terapéuticas, como el miR-122, un microARN presente en el hígado y que es esencial para el mantenimiento de la homeostasis hepática,

regulando el colesterol, hierro y glucosa. Sus 22 nucleótidos de ARN regulan también la infección por VHC y su inhibición se asocia a la reducción de los niveles de ARN-VHC sin la aparición de resistencias en estudios fase 2<sup>(117,118)</sup>.

### **1.6. El futuro de la infección por VHC**

Desde la aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento de la primera generación de inhibidores de la proteasa, TVR y BOC, en 2011 hasta la actualidad, el campo de la hepatología viral ha presentado una revolución que hasta hace unos años era inimaginable. Se ha conseguido controlar y curar una enfermedad que hasta hace muy poco era crónica y causante de miles de muertes en la población mundial. En la actualidad se habla, incluso, de una posible eliminación de la enfermedad. Para lograrlo es necesario mejorar el nivel de detección del VHC en la población general con la colaboración de Atención Primaria, logrando un diagnóstico y tratamiento precoz que evite nuevos contagios, sobre todo el de grupos de riesgo como los adictos a ADVP, ya que es la reinfección de la hepatitis C el nuevo caballo de batalla para el control de la enfermedad.

BOC y TVR fueron la punta de lanza de los AADs, que ahora son más variados, eficaces, seguros y con ellos se puede evitar el uso del PegIFN, que tantos efectos adversos presentaba. Con ellos se trató a personas con elevado nivel de fibrosis (F3-F4), dando respuesta a los pacientes que requerían de un tratamiento con más urgencia, consiguiendo frenar la enfermedad subyacente que

es causa demostrada de CH, CHC y otras manifestaciones extraintestinales que comprometían la vida y bienestar del paciente. Aún así todavía quedan cuestiones pendientes que resolver. Es esperable que la consecución de la RVS se asocie al menor desarrollo de problemas secundarios de la enfermedad hepática, así como de la mortalidad por todas las causas, incluyendo la crioglobulinemia mixta, la incidencia de enfermedad renal crónica, de síndrome coronario agudo e ictus isquémico, así como aumentar la calidad de vida del paciente. Es necesario hacer estudios con cohortes de seguimiento a largo plazo para confirmar estas hipótesis que actualmente se dan como verdaderas. También hay que comprobar la evolución de la fibrosis hepática en los pacientes que han respondido al tratamiento con los AADs y cuál es el riesgo que tienen de presentar un CHC. Ya con el tratamiento con PegINF se comprobó una disminución del riesgo en pacientes con una fibrosis avanzada, aunque quedaba un riesgo residual, por lo que hay que comprobar cual es ese riesgo y estipular el seguimiento que se debe de tener en los pacientes que hayan conseguido RVS con los AADs en función de este. Es más, un mayor conocimiento de las vías por las que permanece la inflamación residual tras el aclaramiento viral en los hepatocitos daría lugar a nuevas dianas terapéuticas frente a esta. Por otro lado, para conseguir eliminar la enfermedad, incluso erradicarla, hay que hacer un esfuerzo adicional en la profilaxis primaria. La consecución de una vacuna para prevenir la enfermedad es primordial para ello, a pesar de la gran dificultad que hay para obtenerla debido a la heterogeneidad del genoma viral y la ausencia práctica de un modelo animal inmunocompetente disponible. Esta vacuna sería especialmente útil en los pacientes

con alto riesgo de contagio como los ADVP y los pacientes hematólogicos. En segundo lugar, se requieren estudios que aclaren cual es la mejor forma de realizar una profilaxis postexposición, ya sea con el uso de anticuerpos neutralizantes que actúen sobre las glicoproteínas que envuelven el VHC o con el uso de antivirales directos, incluso antes de que la CV sea detectable, por lo que hay que ajustar las combinaciones y posología más adecuadas<sup>(119)</sup>.



## **2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

---

### **2.1. JUSTIFICACIÓN**

A finales del año 2011, se originó un gran cambio en el tratamiento frente al VHC, donde se combinó la terapia estándar basada en PegIFN/RBV con los AADs de primera generación, en concreto con los IPs BOC y TVR. A consecuencia del alto coste económico de estas nuevas terapias, se priorizó el tratamiento en casi todo el territorio nacional sólo en aquellos pacientes en situación de fibrosis hepática avanzada (F3 y cirrosis hepática o fibroscan > 9.5 kPa). Además, existían algunas excepciones como eran una alta carga viral con posibilidades de contagio según situación social o profesional, pacientes con manifestaciones extrahepáticas y mujeres jóvenes con deseos de procrear, que también eran consideradas como indicaciones de tratamiento. Por esta razón, en muchos hospitales se creó una comisión interna para la autorización del uso de estos fármacos. Los pacientes que cumplían las indicaciones de tratamiento e iniciaron triple terapia fueron incluidos en un Registro según práctica clínica habitual. La creación de este Registro sin precedentes era fundamental para conocer la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos antivirales en práctica clínica habitual, permitiendo además crear una red de datos multicéntrica a nivel nacional para la investigación científica, y mejorar de este modo el conocimiento de la infección crónica por VHC y la asistencia de los pacientes. Por tanto, la finalidad del Registro ha

sido conocer en práctica clínica habitual los resultados del tratamiento frente al VHC con la primera generación de IP, y saber si el comportamiento de nuestros enfermos era el mismo o diferente al demostrado en los ensayos clínicos pivotaes.

## **2.2. HIPÓTESIS**

A pesar de que los ensayos clínicos de registro para la primera generación de IP han sido excelentes, es más que probable que tanto la efectividad como los efectos adversos sean diferentes en la práctica clínica real. Por otro lado, los pacientes con fibrosis avanzada (F3 y cirrosis hepática) han sido mal estudiados en los ensayos clínicos pivotaes por el escaso número que representaban, y son precisamente éstos los que se han incluido con mayor frecuencia en los tratamientos con BOC y TVR, mostrando una efectividad menor y mayores efectos adversos, de ahí la importancia de la creación de un Registro nacional.

### 3. OBJETIVOS

---

- Objetivo principal:
  - Conocer en práctica clínica real la efectividad y seguridad del tratamiento con IPs de primera generación (TVR y BOC) de la infección crónica del virus de la hepatitis C, genotipo 1, tanto de los pacientes que nunca han sido tratados (pacientes naïve) como los previamente tratados (pacientes retratados).
  
- Objetivos específicos:
  - Estudiar si hay diferencias en la efectividad y efectos adversos entre pacientes F4 con respecto al resto (F0, F1, F2 y F3).
  - Comunicar e intercambiar experiencias para conseguir una mejor atención de los pacientes con hepatitis C.
  - Tener una plataforma para los clínicos/investigadores, que establezca las bases para abordar nuevos objetivos de interés, que se consideran relevantes para el tratamiento de la Hepatitis Crónica C en España, facilitando nuevas líneas de investigación en un futuro.



## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

---

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional multicéntrico de cohorte abierta retrospectiva y prospectiva no experimental. Como se sigue la práctica clínica habitual, es posible que haya enfermos previamente tratados que entrarán en el Registro, esto significa que se estarán recogiendo pacientes de forma retrospectiva. En cambio, otros entrarán de forma prospectiva porque todavía no han iniciado el tratamiento.

### **4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El ámbito del estudio es Nacional y han participado un total de 38 hospitales españoles, de los cuales el centro Coordinador es el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Los hospitales participantes son:

- Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria.
- Hospital Comarcal Santa Ana, Motril, Granada.
- Hospital Universitario de Santiago de Compostela . Santiago de Compostela, La Coruña.
- Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid.

- Hospital Son Espases. Palma de Mallorca, Mallorca.
- Hospital General Universitario Rafael Méndez. Lorca, Murcia.
- Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella, Málaga.
- Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.
- Hospital de Poniente. Almería.
- Hospital Torrecárdenas. Almería.
- Hospital Infanta Cristina. Badajoz.
- Hospital Universitario de Cruces. Bilbao.
- Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real.
- Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.
- Hospital Puerta del Mar. Cádiz.
- Hospital Reina Sofía. Córdoba.
- Hospital Universitario de San Cecilio. Granada.
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
- Hospital de Guadalajara . Guadalajara.
- Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.
- Hospital San Jorge. Huesca.
- Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.
- Hospital Universitario A Coruña. La Coruña.
- Hospital de León. León.
- Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.
- Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Hospital Morales Meseguer. Murcia.

- Hospital Reina Sofía. Murcia.
- Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
- Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
- Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
- Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.
- Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.
- Hospital Universitario de Valme. Sevilla.
- Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo.
- Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.
- Hospital Clínico de Valencia. Valencia.
- Hospital General de Valencia. Valencia.
- Hospital La Fe. Valencia.
- Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.
- Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.
- Hospital de Zamora. Zamora.
- Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Zaragoza.
- Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

### **4.3. PACIENTES**

Un total de 1057 pacientes españoles han sido incluidos en el registro nacional para el estudio de pacientes con hepati-

tis crónica C tratados con la primera generación de IPs. Todos los pacientes participantes, o sus representantes legales, han sido informados verbalmente y por escrito sobre las características del estudio. Previo a la inclusión de los pacientes se ha obtenido la firma del consentimiento informado (**Anexo 1. Consentimiento informado del estudio**). Este registro ha sido diseñado de acuerdo con la legislación nacional aplicable (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre sobre la Protección de Datos de Carácter Personal, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica) y se han garantizado los derechos de los pacientes al seguir la declaración de Helsinki de 1975 y revisada en 2013. El estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como por los comités éticos de cada uno de los 38 hospitales participantes.

El estudio es abierto y prospectivo. La cohorte multicéntrica es no experimental, que incluye a pacientes con VHC genotipo 1, tanto naïve como retratados, que cumplieran los requisitos impuestos por el Ministerio de Sanidad y cada Comunidad Autónoma para ser tratados con BOC y TVR, es decir, aquellos que presentaban una fibrosis avanzada (F3, F4) medida mediante Fibroscan (F3 <sup>3</sup> 9,5 kPa y <12,5; F4 <sup>3</sup> 12,5 kPa). Por otro lado, se han aplicado los siguientes criterios de exclusión: participación en algún otro protocolo de investigación, imposibilidad de realizar seguimiento, contraindicaciones para el tratamiento con la triple terapia, pacientes coinfectados con VHB y/o VIH, así como pacientes trasplantados.

#### 4.4. PROCESADO Y RECOGIDA DE DATOS

El tratamiento fue prescrito de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica de cada medicamento. Los datos fueron recogidos por el especialista responsable durante el tratamiento y seguimiento mediante entrevistas personales. El conjunto mínimo de datos recogidos fue obtenido usando protocolos de recolección de datos, teniendo en cuenta factores sociodemográficos, diagnósticos, clínicos y del tratamiento junto con variables analíticas (**Anexo 2. Protocolo recogida de datos IP**).

Los protocolos están codificados y anonimizados, por lo que los datos personales de los pacientes eran desconocidos por los responsables de recibir estos documentos en el centro coordinador de datos (Hospital Universitario San Cecilio), donde eran supervisados para asegurar la calidad de los datos recogidos. Para enviar la información se podía hacer tanto en soporte digital convertible (Excel o SPSS) cuyo contenido corresponde a lo establecido por el protocolo de recogida de datos, como en formulario de papel (anexo 2) con una periodicidad bimensual. Por otro lado, con el fin de garantizar la homogeneidad intercentro y la validez de la información se han realizado una serie de controles de calidad: un protocolo escrito con la definición de las variables, revisión de todos los protocolos recibidos por un especialista para detectar incongruencias y datos fuera de rango, y se ha mantenido un contacto fluido con los hospitales participantes para asegurar la calidad de los datos recogidos y la entrada regular de datos en el registro.

La investigación se ha desarrollado en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada, específicamente en la Unidad de Apoyo a la Investigación, donde los datos suministrados a través de los protocolos codificados se han introducido en una única base de datos, que es la que se ha utilizado para el estudio estadístico, mediante un ordenador de sobremesa con clave para ubicar el Registro digital. También había numerosos armarios con cerradura para ubicar los ficheros en papel que se recibieron. Todo ello codificado y con documento de seguridad (**Anexo 3. Documento de seguridad**).

#### **4.5. VARIABLES DE ESTUDIO**

- **Datos de filiación**

- Centro: definida como el centro hospitalario en que se realizó el tratamiento para la HCC.
- Número de paciente: variable cuantitativa discreta correspondiendo el 1 al primer paciente incluido, el 2 al segundo y así sucesivamente.

- **Datos demográficos**

- Edad del paciente
- Sexo
- Talla

- **Antecedentes de la enfermedad**

- Cirugía
- Transfusiones

- Usuario de drogas vía parenteral
  - Tatuajes
  - Homosexualidad
  - Promiscuidad
  - Alcoholismo
  - Varices esofágicas
  - Fármacos hepatotóxicos
- 
- **Datos del tratamiento previo**
    - Paciente naïve
    - Interferón
    - Ribavirina
    - Duración del tratamiento en semanas
    - Respuesta al tratamiento previo
    - Efectos adversos graves del tratamiento previo
- 
- **Datos de la infección por VHC**
    - Genotipo
    - Polimorfismo IL28b
    - Fibroscan
    - Datos de la biopsia
    - Inflamación
    - Esteatosis
    - Fibrosis
    - Fecha de biopsia
- 
- **Datos del tratamiento con triple terapia**
    - Fecha de inicio de tratamiento
    - Lead-in

- Fecha de fin de tratamiento
  - Dosis de interferón
  - Dosis de ribavirina
  - Respuesta virológica sostenida
- **Datos de seguimiento.** Se han recogido los datos basales, a las 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 semanas de tratamiento, y en el primer, tercer y sexto mes postratamiento.
- Hemoglobina
  - Hematocrito
  - VCM
  - Leucocitos
  - Neutrófilos
  - Plaquetas
  - Actividad de protrombina
  - Glucosa
  - Insulina
  - Urea
  - Creatinina
  - ALT
  - AST
  - GGT
  - Fosfatasa alcalina
  - Bilirrubina directa
  - Bilirrubina indirecta
  - Colesterol
  - Triglicéridos
  - Proteínas totales

- Albúmina
  - TSH
  - Carga Viral
  - Peso
  - Fecha de suspensión de tratamiento
  - Transfusiones
  - Eritropoyetina
  - Otros factores de crecimiento
  - Dosis de ribavirina
  - Dosis de interferón
  - Sangre total: muestras de sangre recogidas y conservadas en EDTA a -80°C correspondientes a la semana de tratamiento indicada.
  - Suero: muestras de suero conservadas a -80°C.
- **Efectos Adversos.** Se recogen las 2, 4, 8, 12, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48 semanas de tratamiento, y a las 52, 60 y 72 semanas postratamiento.
    - Fiebre
    - Anorexia
    - Astenia
    - Cefaleas
    - Vómitos
    - Diarreas
    - Dolor abdominal
    - Inflamación local
    - Descompensación hepática
    - Infección

- o Alopecia
- o Insomnio
- o Depresión
- o Psicosis
- o Mareo
- o Irritabilidad
- o Convulsiones
- o Mielosupresión
- o Hipotensión
- o Tos
- o Cianosis
- o Conjuntivitis
- o Dificultad respiratoria
- o Dolor precordial
- o Prurito
- o Reacción dermatológica
- o Patología anorrectal
- o Disgeusia
- o Éxitus
- o Causa de éxitus
- o Otros

#### **4.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las dificultades, limitaciones y sesgos del estudio están condicionadas por las características de los centros participantes (hospitales pequeños, hospitales grandes y su localización), del tipo de paciente incluido en el estudio (mayor o menor adherencia,

diferencias al priorizar los que tienen mayor grado de fibrosis), tipo de tratamiento (a criterio del médico especialista) y la calidad de los datos enviados. Así mismo, por el propio diseño del estudio es difícil estudiar efectos adversos poco frecuentes.

#### **4.7. ANÁLISIS DE LOS DATOS**

El análisis de los datos recibidos se realizaba de manera bimensual para depurar la base de datos, eliminando los duplicados, incoherencias y posibles fallos. El análisis se ha hecho tanto numérica como gráficamente, realizando los siguientes estudios:

- Descriptivo por Hospitales.
- Datos demográficos y epidemiológicos (número de sujetos, distribución por sexo, edad, antecedentes personales).
- Datos basales (bioquímica, hemograma, fibroscan, carga viral, IL28B, AgHBs, VIH).
- Datos de parada de tratamiento.
- Estudio de negativización del ARN-VHC.
- Datos de disminución de hemoglobina, transfusiones y anemia.
- Datos de disminución de RBV e PegIFN.
- Seguimiento durante el tratamiento de hemoglobina, PMN y plaquetas.
- Estudio de efectos adversos
- Efectividad según la negativización del ARN-VHC

#### **4.7.1. Monitorización del ARN-VHC**

La carga viral, o nivel de ARN-VHC, fue determinada siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica diaria, con los siguientes tiempos: basal (previa al tratamiento), a las semanas 4, 12, 24 y 48 de tratamiento y a la 12 semanas postratamiento. El ARN-VHC se medía en suero con el Kit Amplicor VHC (Roche Diagnostics System). Los niveles de ARN-VHC fueron validados mediante el sistema COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (Roche Molecular Systems) con un límite inferior de detección de 15 UI/mL. La medición fue realizada en cada hospital.

#### **4.7.2. Efectividad y seguridad**

La efectividad del tratamiento se define como la consecución de la respuesta virológica sostenida a la 12 semanas postratamiento, que fue evaluada por intención de tratar (ITT), incluyendo todos los pacientes ( $n = 1057$ ), y por intención de tratar modificada (mITT;  $n = 952$ ), que excluye los pacientes que tuvieron un descenso menor de  $1 \log_{10}$  UI/mL en el nivel de ARN-VHC durante las 4 semanas de lead-in y no recibieron ninguna dosis de BOC o TVR. Los efectos adversos descritos por los pacientes fueron recogidos prospectivamente durante el periodo de tratamiento y seguimiento (12 semanas postratamiento). La anemia fue tratada según la práctica clínica habitual de cada centro. Fue definida como leve o grado 0-1-2 si los niveles de hemoglobina (Hb) eran iguales o mayores a 8 g/dL hasta 12 g/dL, y grave o grado 3-4 para niveles de Hb menores de 8 g/dL. Otras citopenias también fueron clasificadas como leves (grado 0-1-2) o graves (grado 3-4) según los

valores de neutrófilos (neutropenia grado 0-1-2 si  $> 750$  mL; neutropenia grado 3-4 si  $< 750$  mL) y de plaquetas (trombocitopenia grado 0-1-2 si  $> 50000$  mL; trombocitopenia grado 3-4 si  $< 50000$  mL). El uso de eritropoyentina u otros factores de crecimiento, y/o transfusiones hemáticas también fueron recogidos.

#### **4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las características basales y demográficas de la población de estudio fueron analizadas descriptivamente por el brazo de tratamiento (BOC y TVR) y la situación clínica (pacientes naïve y retratados). Las variables cuantitativas fueron expresadas como media  $\pm$  desviación típica y las variables cualitativas como valores absolutos con porcentajes. Las comparaciones intergrupales para variables cualitativas se hicieron usando el test de  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher, y las variables cuantitativas, usando el test t de Student; las variables que no seguían una distribución normal fueron analizadas usando el test no paramétrico U de Mann-Whitney. La respuesta a la terapia antiviral fue analizada mediante el modelo de regresión logística binaria con análisis bivalente y multivalente con propensity score. En los estudios observacionales, la selección del tratamiento está influido por las características del paciente. En nuestro estudio, las características basales de los pacientes podrían diferir dependiendo del tratamiento usado y es preciso tener en cuenta que puede haber diferencias sistemáticas en estas características entre los diferentes grupos de tratamiento cuando estimamos el efecto del mismo en los resultados. Así

pues, se han usado métodos basados en el *propensity score* para reducir o eliminar los factores de confusión. De esta manera, en un conjunto de pacientes, todos aquellos que tienen el mismo *propensity score*, la distribución de las covariables de referencia que se observan será la misma entre los dos grupos de tratamiento. Para ajustar la regresión logística en el estudio, se han incorporado un gran conjunto de variables de fondo para estimar el *propensity score* (respuesta previa, IL28B, fibrosis, tratamiento, GGT logarítmica y carga viral logarítmica). El criterio para que haya una significación estadística es de una  $p \leq 0,05$ . El manejo de los datos y su análisis se ha realizado usando el programa informático SPSS 15.0 para Windows.

## 5. RESULTADOS

---

### 5.1. Características basales

Un total de 1057 pacientes con hepatitis crónica C han sido incluidos en este estudio. El 38% (n=405) fueron tratados con BOC y el 62% (n=652) con TVR. De los 1057 pacientes totales, el 30% (n=319) eran pacientes naïve y el resto retratados (70%, n=738). Dividiendo los pacientes retratados en función de su respuesta a un tratamiento anterior observamos que, en los pacientes recidivantes (R) (n=298), el 34% (n=221) fueron tratados con TVR frente al 19% (n=77) que fueron tratados con BOC ( $p \leq 0,0001$ ). En el caso de los pacientes respondedores parciales (PR) (n=123), el 14% (n = 55) fueron tratados con BOC frente al 10% (n=68) con TVR. En cuanto a los pacientes no respondedores (NR), el 29% fueron tratados con BOC (n = 119) y el 22% (n = 141) con TVR. El 5% de los pacientes retratados cuya respuesta previa era desconocida, fueron tratados un 6% (n = 24) con BOC y un 5% (n = 33) con TVR (tabla 18).

**Tabla 18.** Grupos de pacientes según el tratamiento previo para la infección por VHC n (%).

	<b>Total de pacientes</b> (n = 1057) (100)	<b>BOC</b> (n = 405) (38)	<b>Telaprevir</b> (n = 652) (62)
<b>Naïve</b>	319 (30)	130 (32)	189 (29)
<b>Retratados</b>	738 (70)	275 (68)	463 (71)
<b>R</b>	298 (28)	77 (19)	221 (34)
<b>PR</b>	123 (12)	55 (14)	68 (10)
<b>NR</b>	260 (25)	119 (29)	141 (22)
<b>Respuesta previa desconocida</b>	57 (5)	24 (6)	33 (5)

El grado de fibrosis hepática medida por FIBROSCAN se determinó en un total de 968 pacientes, de los cuales, el 56% (n=545) presentaban fibrosis avanzada o F4, mientras que el 44% restante (n=423) eran no F4 (F0-1-2-3). Entre los pacientes F4, el 30% eran naïve (n = 165) y el 70% retratados (n=380). De estos últimos, los pacientes R representaban el 24% (n =132), los PR un 13% (n = 69), los NR el 28 % (n = 152) y un 5 % (n=27) con respuesta previa desconocida. En el caso de los pacientes no F4 (n=423), los pacientes naïve representaban el 31% (n = 129) y los retratados el 70% (n = 294). En el desglose por subgrupos de respuesta previa los R representaban el 33% (n = 138), los PR el 10% (n = 44), los NR el 20% (n = 86) y los pacientes con respuesta previa desconocida el 6% (n = 26) (tabla 19).

**Tabla 19.** Grupo de pacientes según grado de fibrosis y respuesta previa al tratamiento.

	<b>Fibrosis. Total de pacientes</b> (n = 968) (100)	<b>No F4</b> (n = 423) (44)	<b>F4</b> (n = 545) (56)
<b>TN</b>	294 (30)	129 (31)	165 (30)
<b>TE</b>	674 (70)	294 (70)	380 (70)
<b>R</b>	270 (28)	138 (33)	132 (24)
<b>PR</b>	113 (12)	44 (10)	69 (13)
<b>NR</b>	238 (25)	86 (20)	152 (28)
<b>Respuesta previa desconocida</b>	53 (6)	26 (6)	27 (5)

Cuando comparamos las características basales de los pacientes según el tipo de IP que han recibido encontramos algunas diferencias estadísticamente significativas (tabla 20). Según el grado de fibrosis observamos que, los pacientes con estadio F0-1 fueron tratados con mayor frecuencia con BOC y los F2 con TVR, siendo estadísticamente significativo ( $p=0,002$ ). Respecto a los niveles basales de GGT, los pacientes tratados con BOC presentaron mayores niveles ( $115,3 \pm 106,1$ ) que los pacientes tratados con TVR ( $101,8 \pm 101,3$ ) ( $p=0,05$ ). En el caso de los niveles basales de albúmina se observó que estaban disminuidos en los tratados con TVR ( $4,18 \pm 0,428$ ) respecto a los tratados con BOC ( $4,25 \pm 0,52$ ) ( $p=0,04$ ).

**Tabla 20.** Características basales de todos los pacientes participantes en el estudio (n = 1057).

	Todos los pacientes (n = 1057)	BOC (n = 405)	Telaprevir (n = 652)	p
Edad (años)	54 ± 8	54 ± 9	53 ± 8	NS
Sexo varón	724 (69)	264 (65)	460 (71)	NS
VHC genotipo 1				
1a	239 (26)	102 (28)	137 (24)	NS
1b	692 (74)	263 (72)	429 (76)	NS
Genotipo IL28b				
CC	157 (20)	55 (18)	102 (20)	NS
CT	510 (63)	191 (64)	319 (63)	
TT	138 (17)	54 (18)	84 (17)	
Grado de fibrosis				
F0-1	81 (8)	46 (12)	35 (6)	0,002
F2	138 (14)	42 (11)	96 (16)	
F3	204 (21)	76 (20)	128 (22)	
F4	545 (56)	217 (57)	328 (56)	
Hb (g/dL)	15 ± 1	15 ± 1,5	15,1 ± 1,5	NS
PMN (mL)	3228 ± 1305	3241 ± 1229,6	3220,4 ± 1290,3	NS
Plaquetas (mL)	161358 ± 66199	162194,7 ± 65144,4	160841,2 ± 66889,7	NS
Protrombina (%)	94 ± 14	94,7 ± 12,6	92,7 ± 14,8	NS
ALT (UI/mL)	89 ± 65	88,9 ± 70,1	89,8 ± 61,6	NS
GGT (UI/mL)	107 ± 103	115,3 ± 106,1	101,8 ± 101,3	0,05
Fosfatasa alcalina (UI/L)	95 ± 46	93,6 ± 40,8	95,2 ± 49,6	NS
Albúmina (g/L)	4,0 ± 0,5	4,18 ± 0,428	4,25 ± 0,52	0,04
Creatitina (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,79 ± 0,16	0,81 ± 0,2	NS
CV VHC (UI/mL)	3,3 x 10 <sup>6</sup> ± 6 x 10 <sup>6</sup>	3,5 x 10 <sup>6</sup> ± 5,9 x 10 <sup>6</sup>	3,2 x 10 <sup>6</sup> ± 5,9 x 10 <sup>6</sup>	NS

n (%) y test de  $\chi^2$  se han usado en variables cualitativas. Media ± Desviación típica y la distribución de t-Student o U de Mann-Whitney se usaron en las variables continuas. NS: no significativo; BOC: boceprevir; CV VHC: carga viral virus hepatitis C.

Si analizamos las características basales de los pacientes naïve (n=319) podemos encontrar diferencias significativas según hayan sido tratados con BOC o TVR. De este modo observamos que los pacientes con menor grado de fibrosis, F0-1, fueron tratados en mayor proporción con BOC (BOC vs. TVR, 15% vs. 2%, p=0) (tabla 21).

**Tabla 21.** Características basales de pacientes naïve (n = 319).

	<b>BOC (n = 130)</b>	<b>Telaprevir (n = 189)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	52 ± 10	53 ± 9	NS
<b>Sexo varón</b>	85 (65)	124 (66)	NS
<b>VHC genotipo 1</b>			
<b>1a</b>	32 (27)	47 (29)	NS
<b>1b</b>	85 (73)	116 (71)	
<b>Genotipo IL28b</b>			
<b>CC</b>	27 (26)	35 (23)	NS
<b>CT</b>	57 (54)	94 (61)	
<b>TT</b>	21 (20)	24 (16)	
<b>Grado de fibrosis</b>			
<b>F0-1</b>	19 (15)	4 (2)	0,000
<b>F2</b>	17 (14)	28 (16)	
<b>F3</b>	27 (22)	34 (20)	
<b>F4</b>	60 (49)	105 (62)	
<b>Hb (g/dL)</b>	15 ± 1,6	14,8 ± 1,5	NS
<b>PMN (mL)</b>	3317,8 ± 1250,4	3155,1 ± 1276,1	NS
<b>Plaquetas (mL)</b>	169727,3 ± 68082	159038,1 ± 72104,9	NS
<b>Protrombina (%)</b>	93,7 ± 11	95,6 ± 15,3	NS

**Tabla 21 (continuación).** Características basales de pacientes naïve (n = 319).

	<b>BOC (n = 130)</b>	<b>Telaprevir (n = 189)</b>	<b>P</b>
<b>ALT (UI/mL)</b>	80,6 ± 55	92,4 ± 62	NS
<b>GGT (UI/mL)</b>	90,6 ± 86,5	107 ± 133,8	NS
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	88,4 ± 31	99 ± 57	NS
<b>Albúmina (g/L)</b>	4,2 ± 0,5	4,2 ± 0,4	NS
<b>Creatitina (mg/dL)</b>	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	NS
<b>CV VHC (UI/mL)</b>	3,5 x 10 <sup>6</sup> ± 6,2 x 10 <sup>6</sup>	3,8 x 10 <sup>6</sup> ± 8,9 x 10 <sup>6</sup>	NS

n (%) y test de  $\chi^2$  se han usado en variables cualitativas. Media  $\pm$  Desviación típica y la distribución de t-Student o U de Mann-Whitney se usaron en las variables continuas. NS: no significativo; BOC: boceprevir; CV VHC: carga viral virus hepatitis C.

En el caso de los pacientes retratados, en el grupo de los R (n=298) únicamente se encontraron diferencias significativas en los niveles basales de albúmina. Los pacientes tratados con BOC presentaron niveles de albúmina disminuidos comparados con los tratados con TVR (4,2  $\pm$  0,4 vs. 4,4  $\pm$  0,4; p=0,03) (tabla 22).

**Tabla 22.** Características basales de pacientes retratados recidivantes (n = 298).

	<b>BOC (n = 77)</b>	<b>Telaprevir (n = 221)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	54,6 ± 8	53 ± 8	NS
<b>Sexo varón</b>	46 (60)	157 (71)	NS
<b>VHC genotipo 1</b>			NS
<b>1a</b>	18 (25)	38 (20)	
<b>1b</b>	54 (75)	151 (80)	

**Tabla 22 (continuación).** Características basales de pacientes retratados recidivantes (n = 298).

	<b>BOC</b> (n = 77)	<b>Telaprevir</b> (n = 221)	<b>p</b>
<b>Genotipo IL28b</b>			
CC	8 (16)	46 (29)	NS
CT	36 (74)	97 (61)	
TT	5 (10)	16 (10)	
<b>Grado de fibrosis</b>			
F0-1	11 (15)	27 (14)	NS
F2	7 (10)	31 (16)	
F3	21 (29)	41 (21)	
F4	34 (46)	98 (49)	
Hb (g/dL)	15 ± 1,6	15,3 ± 1,3	NS
PMN (mL)	3499 ± 1405	3366 ± 1392	NS
Plaquetas (mL)	172671 ± 69822	178393 ± 66412	NS
Protrombina (%)	94,2 ± 13	90 ± 15	NS
ALT (UI/mL)	80 ± 64	76 ± 51,2	NS
GGT (UI/mL)	110 ± 144	81,2 ± 70	NS
Fosfatasa alcalina (UI/L)	89,4 ± 30	89,3 ± 43	NS
Albúmina (g/L)	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,4	0,03
Creatitina (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	NS
CV VHC (UI/mL)	2,8 x 10 <sup>6</sup> ± 3,8 x 10 <sup>6</sup>	3 x 10 <sup>6</sup> ± 4,1 x 10 <sup>6</sup>	NS

n (%) y test de  $\chi^2$  se han usado en variables cualitativas. Media  $\pm$  Desviación típica y la distribución de t-Student o U de Mann-Whitney se usaron en las variables continuas. NS: no significativo; BOC: boceprevir; CV VHC: carga viral virus hepatitis C.

En el caso de los PR (n = 123) se encontraron diferencias significativas según el grado de fibrosis de los pacientes, de tal modo que los F0-1 y los F4 fueron tratados mayoritariamente con BOC (F0-1, BOC vs. TVR, 16% vs. 3%; F4, 64% vs. 59%), mientras que los F2 y F3 lo fueron mayoritariamente tratados con TVR (F2, BOC vs. TVR, 6% vs. 14%; F3, 14% vs. 24%)(p=0.03). También detectamos una diferencia significativa en los niveles de albúmina, con un nivel disminuido entre los pacientes tratados con BOC (BOC vs. TVR,  $4,1 \pm 0,4$  vs.  $4,3 \pm 0,5$ , p=0.02), y en el número de hombres participantes que representaban el 81% de los pacientes tratados con TVR frente al 64% tratados con BOC (p = 0,03) (tabla 23).

**Tabla 23.** Características basales de pacientes retratados respondedores parciales (n = 123).

	<b>BOC</b> (n = 55)	<b>Telaprevir</b> (n = 68)	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	54,6 ± 8	53 ± 8	NS
<b>Sexo varón</b>	35 (64)	55 (81)	0,03
<b>VHC genotipo 1</b>			
<b>1a</b>	15 (31)	13 (23)	NS
<b>1b</b>	34 (69)	44 (77)	
<b>Genotipo IL28b</b>			
<b>CC</b>	5 (13)	5 (9)	NS
<b>CT</b>	24 (63)	38 (72)	
<b>TT</b>	9 (24)	10 (19)	

**Tabla 23 (continuación).** Características basales de pacientes retratados respondedores parciales (n = 123).

	<b>BOC</b> (n = 55)	<b>Telaprevir</b> (n = 68)	<b>p</b>
<b>Grado de fibrosis</b>			
<b>F0-1</b>	8 (16)	2 (3)	0,03
<b>F2</b>	3 (6)	9 (14)	
<b>F3</b>	7 (14)	15 (24)	
<b>F4</b>	32 (64)	37 (59)	
<b>Hb (g/dL)</b>	14,9 ± 1,5	15,2 ± 1,5	NS
<b>PMN (mL)</b>	3002 ± 1364,5	3168 ± 1182,5	NS
<b>Plaquetas (mL)</b>	156907 ± 57085	147308 ± 61828	NS
<b>Protrombina (%)</b>	95,8 ± 16	93,4 ± 11	NS
<b>ALT (UI/mL)</b>	90 ± 53	87 ± 46	NS
<b>GGT (UI/mL)</b>	116,8 ± 79	113 ± 87,5	NS
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	99,6 ± 50,6	101,8 ± 48,1	NS
<b>Albúmina (g/L)</b>	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,5	0,02
<b>Creatitina (mg/dL)</b>	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	NS
<b>CV VHC (UI/mL)</b>	4,1 × 10 <sup>6</sup> ± 9,5 × 10 <sup>6</sup>	2,3 × 10 <sup>6</sup> ± 2,6 × 10 <sup>6</sup>	NS

n (%) y test de  $\chi^2$  se han usado en variables cualitativas. Media ± Desviación típica y la distribución de t-Student o U de Mann-Whitney se usaron en las variables continuas. NS: no significativo; BOC: boceprevir; CV VHC: carga viral virus hepatitis C.

En el caso de los NR al tratamiento previo (n = 260) se encontraron diferencias significativas en los niveles de GGT siendo estos niveles mayores en los pacientes tratados con BOC respecto a los tratados con TVR (143,1 ± 107 vs. 117,7 ± 93, p = 0,04).

**Tabla 24.** Características basales de pacientes retratados respondedores nulos (n = 260).

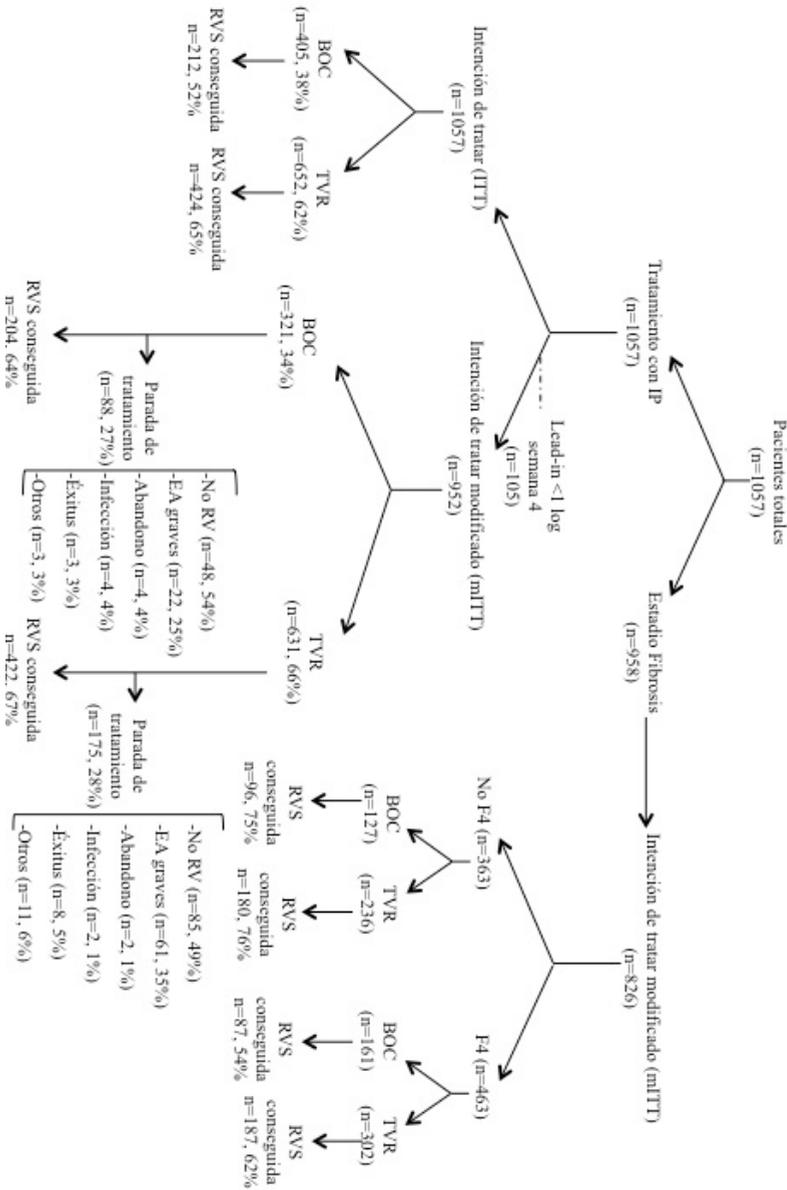
	<b>BOC</b> (n = 119)	<b>Telaprevir</b> (n = 141)	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	54 ± 9	54 ± 7	NS
<b>Sexo varón</b>	85 (71)	101 (72)	NS
<b>VHC genotipo 1</b>			
<b>1a</b>	34 (32)	31 (24)	NS
<b>1b</b>	72 (68)	99 (76)	
<b>Genotipo IL28b</b>			
<b>CC</b>	9 (10)	9 (8)	NS
<b>CT</b>	61 (70)	77 (68)	
<b>TT</b>	17 (20)	27 (24)	
<b>Grado de fibrosis</b>			
<b>F0-1</b>	3 (3)	1 (1)	NS
<b>F2</b>	14 (12)	20 (16)	
<b>F3</b>	16 (14)	32 (25)	
<b>F4</b>	80 (71)	72 (58)	
<b>Hb (g/dL)</b>	15,2 ± 1,5	15,3 ± 1,6	NS
<b>PMN (mL)</b>	3156 ± 1385,5	3176 ± 1208,1	NS
<b>Plaquetas (mL)</b>	154046 ± 62558	144128,6 ± 55066	NS
<b>Protrombina (%)</b>	95,6 ± 0,7	92,6 ± 15,5	NS
<b>ALT (UI/mL)</b>	93,6 ± 48,8	106,3 ± 77	NS
<b>GGT (UI/mL)</b>	143,1 ± 107	117,7 ± 93	0,04
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	96,7 ± 46,6	95,1 ± 49,1	NS
<b>Albúmina (g/L)</b>	4,2 ± 0,4	4 ± 0,6	NS
<b>Creatitina (mg/dL)</b>	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,22	NS
<b>CV VHC (UI/mL)</b>	3,3 x 10 <sup>6</sup> ± 4,7 x 10 <sup>6</sup>	3 x 10 <sup>6</sup> ± 4 x 10 <sup>6</sup>	NS

n (%) y test de  $\chi^2$  se han usado en variables cualitativas. Media ± Desviación típica y la distribución de t-Student o U de Mann-Whitney se usaron en las variables continuas. NS: no significativo; BOC: boceprevir; CV VHC: carga viral virus hepatitis C.

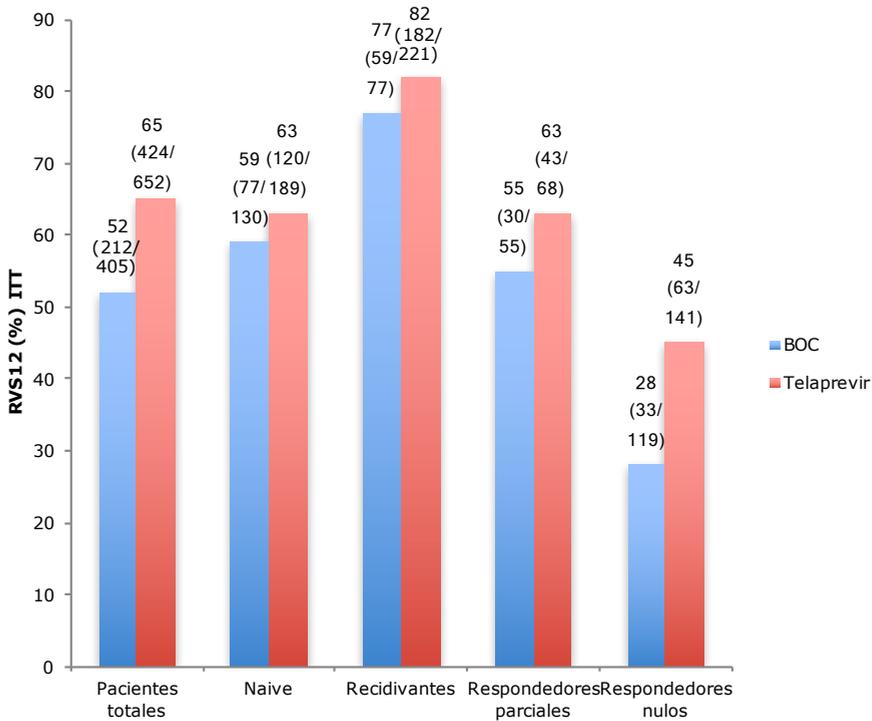
## 5.2. Efectividad

Los resultados de RVS se obtuvieron analizando a los pacientes por ITT (n = 1057) y por mITT (n = 952) (figura 12). En el grupo tratado con BOC (n = 405), el 99% (n = 401) de los pacientes realizaron un periodo lead-in de 4 semanas de duración tratados con PegIFN/RBV, y de estos, el 20% (81/401) no respondieron adecuadamente, es decir, no disminuyeron en 1 log<sub>10</sub> la carga viral. En cambio, entre los pacientes tratados con TVR (n = 652), IP que por ficha técnica no requería hacer un periodo lead-in, en la práctica clínica real de nuestro estudio, un 14% realizaron un periodo lead-in, y de estos, el 23% (n = 21) tuvieron una mala respuesta.

Al analizar por ITT en el total de pacientes, TVR consiguió una mayor tasa de RVS que aquellos que se trataron con BOC (65% vs. 52%, p < 0,0001), y también ocurre en los pacientes retratados NR (45% vs. 28%, p = 0,005). En el resto de los grupos no se detectaron diferencias significativas, obteniéndose en los pacientes naïve una tasa de RVS12 del 59% (77/130) en los tratados con BOC y una tasa del 63% (120/89) con TVR. En el caso de los pacientes retratados R la tasa fue de 77% (59/77) con BOC y 82% (182/221) con TVR, mientras que en los PR fue del 55% (30/55) con BOC y del 83% (43/68) con TVR (figura 13).



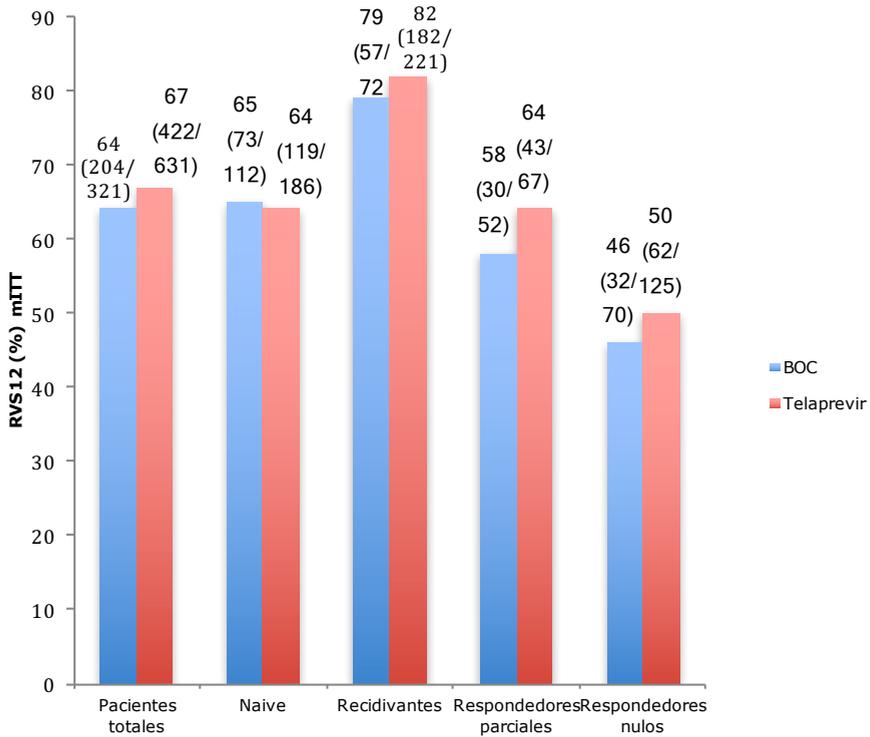
**Figura 12.** Cohorte global de pacientes incluidos en el estudio (n=1057) según tratamiento con IP (BOC or TVR) por ITT, mITT y estado de fibrosis (no F4 y F4). RVS: respuesta virológica sostenida; RV: respuesta virológica; EA: efectos adversos; BOC: boceprevir; tvr: telaprevir.



**Figura 13.** RVS12 por intención de tratar (n = 1057). RVS12: respuesta virológica a la semana 12 postratamiento; BOC: boceprevir.

Sin embargo, al analizar los datos por mITT no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos estudiados. En el total de pacientes se observó una tasa de RVS12 del 64% (204/321) en los pacientes tratados con BOC y del 67% (422/631) con TVR. En el caso de los pacientes naïve la tasa de RVS12 fue del 65% (73/112) y 64% (119/186) tratados con BOC y TVR respectivamente, mientras que en los retratados según la respuesta a un tratamiento previo se encontró que, los R alcanzaron una tasa del 79% (57/72) y 82% (182/221), los PR del 58% (30/52) y 64%

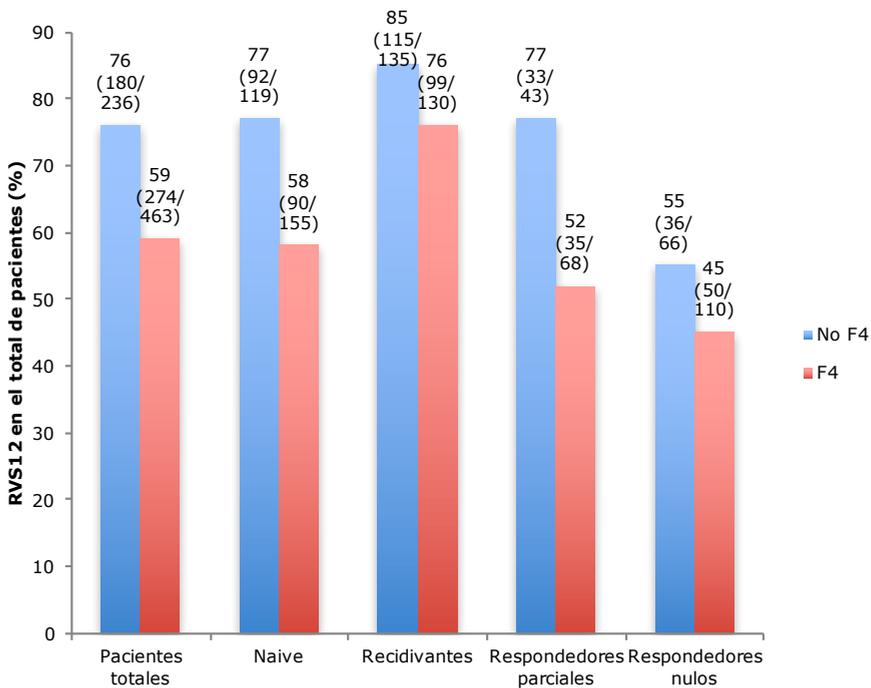
(43/67), y los NR del 46% (32/70) y 50% (62/125), tratados con BOC y TVR respectivamente (figura 14).



**Figura 14.** RVS12 por intención de tratar modificado (n = 952). RVS12: respuesta virológica a la semana 12 postratamiento; BOC: boceprevir.

Analizando la respuesta viral al tratamiento según el grado de fibrosis (no F4 vs. F4) por mITT, se observó que los pacientes no F4 consiguieron mayores tasas de RVS en el global de pacientes

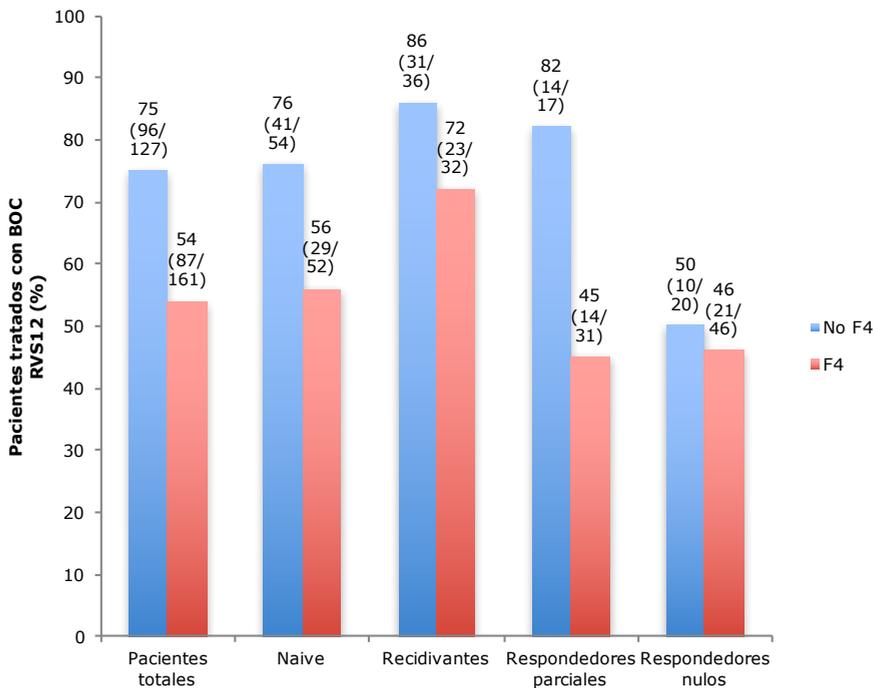
(BOC vs. TVR, 76% vs. 59%,  $p = 0$ ). También se encontraron diferencias significativas en los pacientes naïve (BOC vs. TVR 76% vs. 59%,  $p = 0,01$ ) y retratados con PR (BOC vs. TVR, 77% vs. 52%,  $p = 0,008$ ). En los pacientes R y NR no se encontraron diferencias (R, BOC vs. TVR 85% vs. 76%; NR, 55% vs. 45% respectivamente) (figura 15).



**Figura 15.** RVS12 según el grado de fibrosis en el total de pacientes por mITT (n = 826). RVS12: respuesta virológica a la semana 12 postratamiento; BOC: boceprevir.

De la misma forma, en el total de pacientes que fueron tratados con BOC se encontró una mayor tasa de RVS en los no F4

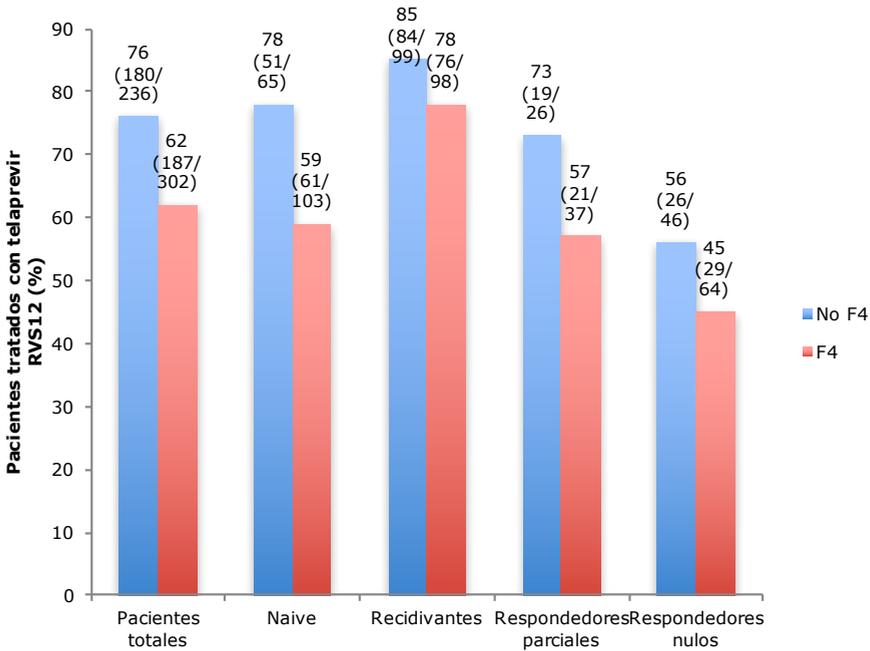
(75% vs. 54%,  $p = 0$ ) y también se encontró diferencias significativas en el grupo de naïve (76% vs. 56%,  $p = 0,03$ ) y PR (82% vs. 45%,  $p = 0,01$ ). Sin embargo, no se hallaron en el grupo de R (86% vs. 76%) ni en los NR (50% vs. 46%) (figura 16).



**Figura 16.** RVS12 según el grado de fibrosis en pacientes tratados con BOC por mITT (n = 288). RVS12: respuesta virológica a la semana 12 postratamiento; BOC: boceprevir.

Entre los pacientes que fueron tratados con TVR solo se encontraron diferencias en el total de pacientes, con una mayor

respuesta en los no F4 (76% vs. 62%,  $p = 0$ ), y en el grupo de los naïve (78% vs. 59%,  $p = 0,01$ ). En el grupo de los R (85% vs. 78%), PR (73% vs. 57%) y NR (56% vs. 45%) no se hallaron diferencias significativas (figura 17).



**Figura 17.** RVS12 según el grado de fibrosis en pacientes tratados con telaprevir por mITT (n = 538). RVS12: respuesta virológica a la semana 12 postratamiento; BOC: boceprevir.

Al realizar el análisis bivalente y multivalente se tomaron en cuenta las características basales de los pacientes por ITT y

por la respuesta a la terapia antiviral. Se encontró que el tipo de respuesta al tratamiento previo en los retratados, el polimorfismo IL28B, la fibrosis hepática, el nivel de GGT y el tratamiento con los IP de primera generación estaba asociada a las tasas de RVS12. Cuando el análisis se realizó usando el *propensity score*, el tratamiento con los IP perdieron significación estadística (OR = 1.3, 95% de IC: 0,8 – 2,05,  $p= 0,89$ ). Este resultado se confirmó en el grupo de pacientes analizados por mITT, en los cuales el tipo de IP tampoco se asoció a mejor RVS12 (OR 1,1, 95% de IC: 0,7 – 1,7,  $p = 0,77$ ) (tabla 25 y 26).

**Tabla 25.** Análisis de los factores que se relaciona con la RVS12: análisis bivariante y multivariante de efectividad según ITT.

	ITT					
	Bivariante			Multivariante		
	OR	95%IC	p	OR	95%IC	p
<b>Respuesta previa <sup>1</sup></b>						
R	2,6	1,8-3,7	0,000	1,8	1,09-3,1	0,022
PR	0,9	0,6-1,3	NS	0,9	0,5-1,7	NS
NR	0,4	0,2-0,5	0,000	0,6	0,37-0,9	0,33
<b>IL28b <sup>2</sup></b>						
CC	3,6	2,2-5,9	0,000	3,07	1,5-5,9	0,001
CT	1,8	1,2-2,6	0,003	1,6	1,001-2,6	0,049
<b>Fibrosis <sup>3</sup></b>						
No F4	2,1	1,6-2,8	0,000	2,0	1,33-3,0	0,001
<b>Tratamiento <sup>4</sup></b>						
Telaprevir	1,7	1,3-2,1	0,000	1,5	1,02-2,2	0,038
GGT	0,19	0,12-0,3	0,000	0,3	0,18-0,6	0,000
Carga viral	0,8	0,6-1,003	NS	0,7	0,5-0,99	0,048

<sup>1</sup>TN; <sup>2</sup>TT; <sup>3</sup>F4; <sup>4</sup>BOC. R: recidivantes; PR: respondedores parciales; NR: respondedores nulos; ITT: intención de tratar.

**Tabla 26.** Análisis de los factores que se relaciona con la RVS12: análisis bivalente y multivalente de efectividad según mITT.

	mITT					
	Bivalente			Multivalente		
	OR	95%IC	p	OR	95%IC	p
<b>Respuesta previa <sup>1</sup></b>						
R	2,4	1,6-3,5	0,000	1,9	1,1-3,3	0,019
PR	0,9	0,6-1,3	NS	0,8	0,4-1,6	NS
NR	0,5	0,3-1,7	0,000	0,7	0,39-1,1	NS
<b>IL28b <sup>2</sup></b>						
CC	3,2	1,9-5,4	0,000	3,0	1,4-6,0	0,02
CT	1,8	1,2-2,8	0,004	1,6	0,9-2,7	NS
<b>Fibrosis <sup>3</sup></b>						
No F4	2,26	1,7-3,04	0,000	2,1	1,4-3,3	0,000
<b>Tratamiento <sup>4</sup></b>						
Telaprevir	1,1	0,9-1,5	NS	1,1	0,7-1,7	NS
GGT	0,2	0,15-0,23	0,000	0,4	0,2-0,7	0,004
Carga viral	0,8	0,6-1,003	NS	0,7	0,4-1,1	NS

<sup>1</sup>TN; <sup>2</sup>TT; <sup>3</sup>F4; <sup>4</sup>BOC. R: recidivantes; PR: respondedores parciales; NR: respondedores nulos; mITT: intención de tratar modificado.

El 28% de los pacientes tratados (263/952, mITT) tuvieron que suspender el tratamiento por diversas razones. La causa más frecuente fue por no alcanzar una respuesta viral (51%), seguido por la aparición de efectos adversos graves (51%), mala adherencia al tratamiento (2%) e infecciones (2%). Al comparar las tasas de abandono según el tipo de tratamiento (BOC vs. TVR), no se encontraron diferencias significativas (27% vs. 28%). Por otro lado, el abandono del tratamiento por no alcanzar una respuesta virológica

fue mayor en el grupo de los pacientes retratados que en los naïve (57% vs. 40%,  $p = 0,01$ ). Sin embargo, hubo más muertes en el grupo de pacientes naïve (8% vs. 2%,  $p = 0,02$ ). En concreto, hubo un 4% ( $n = 11$ ) de pacientes que fueron éxitus durante el tratamiento: dos pacientes por problemas cardiovasculares; un paciente por cáncer pulmonar no relacionado con el tratamiento; dos pacientes por infecciones graves (neumonía y salmonelosis); un paciente no F4 por descompensación hepática, cuatro pacientes por cirrosis hepática muy avanzada por fallo multiorgánico causado por una anemia grave, descompensación hepática, encefalopatía hepática, infección y hemorragia digestiva; un paciente por causa desconocida pero no relacionada con el tratamiento (tabla 27 y 28).

**Tabla 27.** Suspensión del tratamiento en el grupo de pacientes analizados por intención de tratar modificado, n (%).

	Total pacientes (n = 952)	TN (n = 298)	TE (n = 654)	p	BOC (n = 321)	Telaprevir (n = 631)	p
<b>Suspensión tratamiento</b>	263/952 (28)	97/298 (33)	166/654 (25)	0,022	88/321 (27)	175/631 (28)	NS
<b>No RV</b>	133/263 (51)	39/97 (40)	94/166 (57)	0,01	48/88 (54)	85/175 (49)	NS
<b>EA grave</b>	83/263 (31)	31/97 (32)	52/166 (31)	NS	22/88 (25)	61/175 (35)	NS
<b>Abandono</b>	6/263 (2)	2/97 (2)	4/166 (2)	NS	4/88 (4)	2/175 (1)	NS
<b>Infección</b>	6/263 (2)	2/97 (2)	4/166 (2)	NS	4/88 (4)	2/175 (1)	NS
<b>Éxitus</b>	11/263 (4)	8/97 (8)	3/166 (2)	0,02	3/88 (3)	8/175 (1)	NS
<b>Otro</b>	14/263 (5)	5/97 (5)	9/166 (5)	NS	3/88 (3)	11/175 (6)	NS

RV: respuesta virológica; EA: efecto adverso; TN: pacientes naïve; TE: pacientes retratados; BOC: boceprevir.

**Tabla 28.** Suspensión del tratamiento en el grupo de pacientes naïve y retratados analizados por intención de tratar modificado, n (%).

	TN (n = 298)			TE (n = 654)		
	BOC (n = 112)	Telaprevir (n = 186)	p	BOC (n = 209)	Telaprevir (n = 445)	p
<b>Suspensión tratamiento</b>	33/112 (30)	64/186 (34)	NS	55/209 (26)	111/445 (25)	NS
<b>No RV</b>	11/33 (33)	28/64 (44)	NS	37/55 (67)	54/111 (51)	NS
<b>EA grave</b>	10/33 (30)	21/64 (33)	NS	12/55 (22)	40/111 (36)	NS
<b>Abandono</b>	2/33 (6)	0/64 (0)	NS	2/55 (4)	2/111 (2)	NS
<b>Infección</b>	2/33 (6)	0/64 (0)	NS	2/55 (4)	2/111 (2)	NS
<b>Éxito</b>	2/33 (6)	6/64 (9)	NS	1/55 (2)	2/111 (2)	NS
<b>Otro</b>	2/33 (6)	3/64 (5)	NS	1/55 (2)	8/111 (7)	NS

---

RV: respuesta virológica; EA: efecto adverso; TN: pacientes naïve; TE: pacientes retratados; BOC: boceprevir.

---

### 5.3. Efectos adversos

Se han analizado los efectos adversos hematológicos que aparecieron durante el tratamiento. La neutropenia apareció en el 89% de los pacientes (n = 943), apareciendo el grado 0-1-2 con

mayor frecuencia con el tratamiento con TVR (80% vs. 67%,  $p = 0,000$ ), en cambio, el grado 3-4 apareció más frecuentemente con BOC (33% vs. 20%,  $p = 0,000$ ), no detectándose diferencias significativas entre los grupos F4 y no F4. La trombocitopenia fue detectada en el 89% de los pacientes ( $n = 935$ ), no evidenciándose diferencias entre ambos tratamientos, pero sí se detectó que en los no F4 aparecían más plaquetopenia grado 0-1-2 frente a los F4 (92% vs. 74%,  $p = 0,000$ ) y todo lo contrario ocurría con la trombocitopenia grado 3-4, que era más frecuente en los pacientes F4 (26% vs. 8%,  $p = 0,000$ ). La anemia fue registrada en el 98% de todos los pacientes tratados ( $n = 1036$ ) sin que hubiera diferencias significativas entre ambos tratamientos. Sí se detectó una mayor proporción de pacientes no F4 que presentaron una anemia grado 0-1-2 (93% vs. 89%,  $p = 0,025$ ) y que la anemia más intensa, grado 3-4 ocurría con mayor frecuencia en los pacientes con una fibrosis avanzada F4 (11% vs. 7%,  $p = 0,025$ ). A 150 pacientes (15% del total) se les tuvo que trasfunder al menos un concentrado de hematíes, que fue más frecuente en el grupo del TVR (17% vs. 10%,  $p = 0,001$ ). El mismo resultado aparecía cuando se analizaba la necesidad de tratamiento con EPO, que lo requirió el 21% de los pacientes ( $n = 218$ ), de los cuales la mayoría estaba en tratamiento con TVR (25% vs. 15%,  $p = 0,000$ ). También se detectaron diferencias significativas al analizar la semana de comienzo de la anemia tras poner el tratamiento, apareciendo en el caso del BOC en la semana  $15 \pm 11$ , y en la semana  $9,5 \pm 6,1$  con el TVR. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas de requerimientos transfusionales ni EPO al comparar el grupo de no F4 frente al que presentaba fibrosis avanzada (tabla 29 y 30).

**Tabla 29.** Efectos adversos hematológicos según tipo de tratamiento.

	<b>Pacientes totales</b>	<b>Boceprevir</b>	<b>Telaprevir</b>	<b>p</b>
<b>Neutropenia</b>	n = 943	n = 360	n = 583	
<b>Grado 0-1-2</b>	707 (75)	241 (67)	466 (80)	0,000
<b>Grado 3-4</b>	236 (25)	119 (33)	117 (20)	
<b>Trombocitopenia</b>	n = 935	n = 359	n = 576	
<b>Grado 0-1-2</b>	753 (81)	293 (82)	460 (80)	NS
<b>Grado 3-4</b>	182 (20)	66 (18)	116 (20)	
<b>Anemia</b>	n = 1036	n = 397	n = 639	
<b>Grado 0-1-2</b>	943 (91)	367 (92)	576 (90)	NS
<b>Grado 3-4</b>	93 (9)	30 (8)	63 (10)	
<b>Trasfusión</b>	n = 1036	n = 397	n = 639	
	150 (15)	39 (10)	111 (17)	0,001
<b>EPO</b>	n = 1033	n = 396	n = 637	
	218 (21)	60 (15)	158 (25)	0,000
<b>Semana de comienzo de la anemia (9,5 g/dL)</b>	12 ± 8	15 ± 11	9,5 ± 6,1	0,000

n (%) y test de  $\chi^2$  se ha usado en las variables cualitativas; mediana  $\pm$  desviación típica y t de student para variables cuantitativas. NS: no significativo.

**Tabla 30.** Efectos adversos hematológicos según grado de fibrosis.

	No F4	F4	p
<b>Neutropenia</b>	n = 369	n = 505	NS
<b>Grado 0-1-2</b>	289 (78)	370 (73)	
<b>Grado 3-4</b>	80 (22)	135 (27)	
<b>Trombocitopenia</b>	n = 365	n = 501	0,000
<b>Grado 0-1-2</b>	337 (92)	371 (74)	
<b>Grado 3-4</b>	28 (8)	130 (26)	
<b>Anemia</b>	n = 411	n = 539	0,025
<b>Grado 0-1-2</b>	384 (93)	481 (89)	
<b>Grado 3-4</b>	27 (7)	58 (11)	
<b>Trasfusión</b>	n = 411	n = 539	NS
	49 (12)	85 (16)	
<b>EPO</b>	n = 410	n = 539	NS
	75 (18)	117 (22)	
<b>Comienzo de la anemia (9,5 g/dL)</b>	11,3 ± 7,2	11,5 ± 9	NS

n (%) y test de  $\chi^2$  se ha usado en las variables cualitativas; mediana  $\pm$  desviación típica y t de student para variables cuantitativas. NS: no significativo.

## 6. DISCUSIÓN

---

El tratamiento de la infección crónica por VHC ha evolucionado de forma extraordinaria desde el año 1991, cuando se comercializó el IFN estándar que lograba una tasa de RVS del 16% hasta la aparición de la 2ª generación de AADs en el año 2015, cuyas tasas de RVS son mayores del 90%. En 2011 se aprobó la utilización de la 1ª generación de los IPs, TVR y BOC, que supuso una revolución en el tratamiento y marcó el camino de los fármacos de alta eficacia frente al VHC.

Los datos presentados en este trabajo de tesis doctoral reflejan la experiencia en la práctica clínica habitual de una cohorte de 1057 pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1, tratados con BOC o TVR en combinación con PegIFN/RBV en diferentes hospitales españoles. Los pacientes fueron incluidos en un registro para analizar la efectividad y seguridad de la triple terapia con los IP de primera generación tanto en pacientes naïve como retratados. La mayoría de los pacientes participantes en el estudio presentaban un avanzado grado de fibrosis, ya que fueron priorizados para recibir este tratamiento, lo que resalta la importancia de este tipo de estudios para conseguir datos más realistas y amplios del tratamiento frente al VHC. La inclusión de los pacientes en el brazo de tratamiento con BOC o TVR fue decisión del médico responsable de cada hospital participante, razón por la que se encontraron más pacientes retratados R a un tratamiento anterior tratados con TVR en lugar de BOC. Igualmente ocurre con los pacientes retratados NR a un tratamiento anterior, los cuales fueron tratados en mayor

proporción con BOC que con TVR. Por otro lado, las características basales de los pacientes fueron muy similares entre ambos grupos de tratamiento, aunque se detectaron diferencias significativas en el grado de fibrosis hepática entre ambos brazos en el grupo de pacientes naïve y retratados PR que podrían conducir a diferencias en la tasa de RVS. También se detectaron diferentes niveles de albúmina en el grupo de R y PR, así como diferentes niveles de GGT en NR. El resto de variables no presentaron diferencias significativas.

## Efectividad

Las tasas de RVS obtenidas fueron similares a las que se mostraban en los ensayos clínicos pivotaes de ambos fármacos, siendo la efectividad alta, en general, si la comparamos al tratamiento previo con PegIFN/RBV<sup>(42,71,82)</sup>. Los pacientes retratados R son los que han presentado las mejores tasas de eficacia (77% con BOC, 82% con TVR), mientras que los NR y F4 registraron las peores tasas (46% con BOC, 45% con TVR). De la misma forma, las tasas de RVS fueron similares en todos los subgrupos de pacientes tratados con BOC y TVR al ser analizados por ITT y mITT, con la única excepción del grupo de los NR analizado por ITT. Por otro lado, al comparar los resultados de este estudio con el que se realizó en Francia antes de la comercialización de estos fármacos, el estudio CUPIC<sup>(88)</sup>, las tasas de RVS han sido más altas que las que se obtuvieron en aquella cohorte, probablemente debido a que los pacientes tratados tenían una enfermedad hepática más avanzada que los nuestros. Sin embargo, la proporción de pacientes con

respuesta nula al tratamiento previo en el estudio CUPIC fue del 8% frente al 25% de la cohorte española de esta tesis. En cuanto a los pacientes naïve tratados con triple terapia, los resultados de eficacia en términos de RVS eran mayores en los resultados anteriormente expuestos frente a un estudio italiano de práctica clínica que incluyó a 621 pacientes naïve, y en el que se obtuvo una tasa del 71,1% frente al 76,6% de nuestro estudio<sup>(120)</sup>.

Al analizar las tasas de RVS según el grado de fibrosis, se muestra que los pacientes no F4 responden mejor que los F4, lo que confirma que a mayor grado de fibrosis se obtiene una menor respuesta al tratamiento con IP. En la cohorte de pacientes expuesta, la RVS de los pacientes no F4 en el grupo de naïve y retratados PR estaba relacionado significativamente con el grado de fibrosis hepática. En el grupo de R y NR, aunque la tasa de RVS en los F4 era menor que en los no F4, las diferencias no fueron significativas. Los pacientes retratados R fueron los que presentaron mayores tasas de RVS en ambos brazos de tratamiento, sobre todo entre los pacientes no F4, alcanzando una tasa de RVS del 85%. En cambio, los NR fueron los que peor respuesta presentaron al tratamiento, presentando una tasa de RVS el 55% de los no F4, y del 45% entre los F4. De esta manera, en general los pacientes no F4 consiguieron mayores tasas de RVS frente a los F4, lo que sugiere que la triple terapia con IP de primera generación son menos efectivos entre estos últimos, especialmente si son NR al tratamiento previo. Estos resultados son muy interesantes ya que en los ensayos pivotaes del TVR y BOC había pocos pacientes con grado avanzado de fibrosis (F3 y F4) y se reconoce la importancia de la fibrosis en su influencia en la consecución del objetivo principal del tratamiento, que es lograr la RVS.

Respecto a la eficacia, el análisis bivariente y multivariante identificó factores predictores para lograr la RVS, tanto al ser analizados por ITT y por mITT. Estos factores fueron: retratados R, presentar un genotipo IL28B CC, no presentar un estadio de fibrosis F4 y el logGGT. El tipo de tratamiento con IP fue estadísticamente significativo a favor del TVR en el análisis bivariente y multivariante por ITT, no así en el análisis por mITT. Por esta razón, se realizó un análisis utilizando el "*propensity score*", que es una técnica estadística que se usa en los estudios observacionales e intenta reducir el sesgo debido a la confusión de las variables que se puede encontrar en la estimación del efecto del tratamiento obtenido de la comparación de los resultados entre los que recibieron uno u otro tratamiento. Este sesgo puede aparecer debido a que la aparente diferencia entre dos grupos puede depender de las características del grupo en sí, en lugar de por el efecto del tratamiento. En nuestro estudio se detectaron diferencias significativas entre BOC y TVR en las características basales según el grado de fibrosis, el nivel de GGT y de albúmina, así como que entre los pacientes retratados R, que se trataron más con TVR. De esta forma, al usar esta técnica estadística, el tipo de tratamiento perdía significación estadística como predictor de RVS y podemos concluir que la efectividad de ambos tratamientos es similar.

### **Efectos adversos**

Uno de los mayores inconvenientes de usar la primera generación de IP combinados con PegIFN/RBV es la aparición de efectos adversos. Al analizar las alteraciones hematológicas pro-

vocadas por el tratamiento se pudo comprobar que el TVR provocaba neutropenia en una mayor proporción de pacientes que el BOC, pero la neutropenia grave era más frecuente con este último (33% vs. 20%). Además, los pacientes tratados con TVR requirieron un mayor número de transfusiones hemáticas y un mayor uso de eritropoyetina, incluso cuando los niveles de anemia fueron similares en ambos grupos. La caída más intensa de hemoglobina se registró en el grupo tratado con TVR, lo que probablemente sea la causa del incremento de los requerimientos transfusionales y de eritropoyetina. En cuanto a la trombocitopenia, no se encontraron diferencias entre ambos brazos de tratamiento en la práctica clínica a pesar de la mayor duración del tratamiento con BOC respecto al TVR.

Al analizar los efectos adversos según el estadio de fibrosis se observó que la aparición de trombocitopenia y anemia, así como su intensidad, fue más frecuente en los pacientes F4 que en los no F4.

Al comparar nuestros resultados con los de los ensayos pivotaes, podemos destacar que el 49% de los pacientes incluidos en estos estudios y tratados con BOC presentaron anemia, el 43% requirieron al menos una dosis de EPO y el 3% transfusiones de hemoconcentrados. En cambio, el 98% de estos pacientes en nuestro estudio presentaron anemia, de los cuales, el 15% requirieron dosis de EPO y el 10% transfusiones de hematíes. Estas diferencias tan marcadas también están presentes en el grupo del TVR, donde el 89% de los pacientes de nuestro estudio presentaron anemia, requiriendo de dosis de EPO el 25% de estos y el

17% de al menos una transfusión, mientras que en los ensayos de registro la tasa de aparición de anemia fue del 32 %, con requerimientos transfusionales en el 2,5% de estos pacientes y de EPO en el 1%. En cambio, nuestros resultados sí parecen corresponderse con el estudio CUPIC, donde el 29% de los pacientes presentaron una anemia grado 3-4 (25% en nuestro estudio) y, al igual que en nuestro estudio, el 15% de los pacientes requirieron de al menos una transfusión. Esto posiblemente se debe a que los pacientes tratados en práctica clínica tenían una enfermedad hepática más avanzada que los que formaron parte de los ensayos pivotaes.

### **Interrupción del tratamiento**

El 28% de los pacientes que participan en este estudio tuvieron que parar el tratamiento, siendo mayor la proporción entre los pacientes naïve que en los retratados (33% vs. 25%). La causa más importante de parada del tratamiento fue la ausencia de respuesta virológica, que fue mayor en los pacientes retratados que en naïve (57% vs. 40%). En el caso de los pacientes naïve, la interrupción del tratamiento debido a éxitus del paciente fue significativamente mayor que en los retratados. Este hecho fue debido a que uno de los hospitales participantes incluyó a pacientes naïve con cirrosis hepática muy avanzada. Las otras razones para el abandono del tratamiento como la aparición de efectos adversos graves, infecciones o la mala adherencia fueron similares tanto en el grupo de naïve como de retratados, sin que hubiera diferencias entre el tratamiento con BOC y TVR.

Si comparamos nuestros resultados con los del estudio CUPIC, comprobamos que la tasa de retirada del tratamiento debido a los efectos adversos era mayor entre sus pacientes que entre los que participaron en los ensayos pivotaes. De esta forma, el 17% de los pacientes del estudio CUPIC que fueron tratados con BOC se tuvo que suspender el tratamiento a causa de la aparición de efectos adversos graves, mientras que esto ocurrió en el 12% de los pacientes de los ensayos usados para la aprobación del fármaco. De la misma forma, se obtuvieron resultados similares con el TVR, con una tasa de abandono por efectos adversos en el estudio CUPIC del 29%, frente al 10% de los ensayos pivotaes. Nuestros resultados están en consonancia con los resultados de estos últimos, ya que el 7% de los pacientes tratados con BOC y el 10% de los pacientes que fueron tratados con TVR tuvieron que suspender el tratamiento por los efectos adversos. Esto probablemente sea debido a que en España se ha tratado de no suspender el tratamiento para completarlo, ya que las tasas de aparición de anemia grave son similares en ambos estudios. Sin embargo, la tasa de mortalidad sí son similares respecto al estudio CUPIC que son del 3% con BOC y 1,4% con TVR, mientras que en el nuestro son del 1% con BOC y del 1,3% con TVR.



## 7. CONCLUSIONES

---

- En la práctica clínica real, con alta proporción de pacientes con fibrosis avanzada, la efectividad de la primera generación de IP fue alta, excepto para los pacientes retratados respondedores nulos.
- La fibrosis tiene gran importancia para alcanzar la RVS. Los pacientes no F4 alcanzan mayores tasas de RVS frente a los F4.
- El tratamiento con TVR y BOC tiene tasas de RVS similares.
- Los factores que influyen para conseguir la RVS son: recidivantes, IL28B CC y pacientes no F4.
- La causa más frecuente de interrupción del tratamiento es la no consecución de una respuesta viral (51%), que es más frecuente en pacientes retratados que naïve (57% vs. 40%, respectivamente).
- TVR provoca neutropenia en una mayor proporción de pacientes que BOC, pero la neutropenia grave es más frecuente con este último (33% BOC vs. 20% TVR).
- Los requerimientos transfusionales y de eritropoyetina son mayores cuando se utiliza TVR comparado con BOC.
- La anemia y trombocitopenia graves aparecen con mayor frecuencia entre los pacientes F4 frente a los no F4.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jul 10];57(4):1333–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23172780>
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2014 Jul 28];45(4):529–38. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827806002972>
3. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Aug 13 [cited 2014 Sep 28];378(9791):571–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3285467&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Dodd RY, Stramer SL. Transfusion complications. 2002;42(August):975–9.

5. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. ... *Engl J ...* [Internet]. 1994 [cited 2014 Nov 17];330(11):744–50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199403173301103>
6. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus and pregnancy. *Int J ...* [Internet]. 2000 [cited 2014 Nov 17];30(2):1–20. Available from: <http://scholar.google.com/cholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Hepatitis+C+Virus+in+Pregnancy#1>
7. Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Nov 4];48(1):20–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998149>
8. Healthcare I, Safety W. 2011 EPINet Report : Needlestick and Sharp-Object Injuries 2011 EPINet Report for Needlestick and Sharp Object Injuries. 2012;1–5.
9. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2004 May [cited 2014 Nov 17];99(5):855–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128350>
10. Tohme R a, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Oct 28];52(4):1497–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20635398>

11. Saito T, Ueno Y. Transmission of hepatitis C virus: Self-limiting hepatitis or chronic hepatitis? *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):6957–61.
12. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: Outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):344–55.
13. Dienstag JL. Hepatitis crónica. In: Longo DL, Jameson L, Fauci AS, Hauser SL LJ, editor. *Harrison Principios de medicina interna*. 2012th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
14. Li H-C. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World J Hepatol* [Internet]. 2015;7(10):1377. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v7/i10/1377.htm>
15. Catanese MT, Uryu K, Kopp M, Edwards TJ, Andrus L, Rice WJ, et al. Ultrastructural analysis of hepatitis C virus particles. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013;110(23):9505–10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3677472&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Penin F, Dubuisson J, Rey F a., Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural Biology of Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2004;39(1):5–19.
17. Zhu YZ, Qian XJ, Zhao P, Qi ZT. How hepatitis C virus invades hepatocytes: The mystery of viral entry. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3457–67.

18. Scheel TKH, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;19(7):837–49. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3984536&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Hofmann H. *Virology of hepatitis C virus*. Wien Med Wochenschr [Internet]. Elsevier Ltd; 2000;150(23–24):463–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2012.09.006>
20. Nakano T, Lau GMG, Lau GML, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int*. 2012;32(2):339–45.
21. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff a S, 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* [Internet]. 2014;59(1):318–27. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4063340&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C Virus Genotype 7, a New Genotype Originating from Central Africa. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2015;53(3):967–72. Available from: <http://jcm.asm.org/lookup/doi/10.1128/JCM.02831-14>

23. Gower E, Estes C C, Hindman S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2014;61(1):S45–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25086286>
24. Chayama K, Hayes CN. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(SUPPL. 1):83–95.
25. Echeverría N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol* [Internet]. 2015;7(6):831. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v7/i6/831.htm>
26. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol*. 2000;81(Pt 7):1631–48.
27. Lello FA Di, Culasso ACA, Campos RH. Inter and inpatient evolution of hepatitis C virus. *Ann Hepatol*. 2015;14(4):442–9.
28. Fishman SL, Branch AD. The quasispecies nature and biological implications of the hepatitis C virus. *Infect Genet Evol*. 2009;9(6):1158–67.
29. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1(Suppl 1):43–8.
30. Terrault NA, Chopra S. Diagnosis and evaluation of chronic hepatitis C virus infection. *Uptodate*. 2015.

31. Terrault NA, Chopra S. Screening for chronic hepatitis C virus infection [Internet]. Uptodate. 2015 [cited 2015 Aug 17]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/screening-for-chronic-hepatitis-c-virus-infection?source=search\\_result&search=hepatitis+c&selectedTitle=4~150](http://www.uptodate.com/contents/screening-for-chronic-hepatitis-c-virus-infection?source=search_result&search=hepatitis+c&selectedTitle=4~150)
32. Wray CM, Davis AM. Screening for hepatitis C. *Lancet*. 2015;313(18):1855–6.
33. Services USP, Force T. Annals of Internal Medicine Clinical Guideline Services Task Force Recommendation Statement OF AND. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):1–10.
34. Curry MP, Afdhal NH. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Overview of serologic and radiographic tests [Internet]. Uptodate. 2015. p. 1–19. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-overview-of-serologic-and-radiographic-tests?source=see\\_link#H235753063](http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-overview-of-serologic-and-radiographic-tests?source=see_link#H235753063)
35. Fiel MI. Histologic scoring systems for chronic liver disease [Internet]. Uptodate. 2015. p. 1–72. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-disease?source=see\\_link&sectionName=METAVID+score&anchor=H23839890#H23839890](http://www.uptodate.com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-disease?source=see_link&sectionName=METAVID+score&anchor=H23839890#H23839890)
36. Tsochatzis E a., Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs a. K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis

- of diagnostic accuracy. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2011;54(4):650–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.033>
37. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C ( VHC ) en pacientes monoinfectados [Internet]. 2012. Available from: [https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO\\_HEPATITIS\\_CRONICA\\_C.pdf](https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO_HEPATITIS_CRONICA_C.pdf)
38. Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Navarro Caballero JA, Márquez Peláez S, Beltrán Calvo C, Molina López T. Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes monoinfectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada [Internet]. Sevilla; 2012. Available from: [www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep /AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)
39. Association E. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2014;60(2):392–420. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.003>
40. Chopra S, Pockros PJ. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection [Internet]. Uptodate. 2015. p. 1–8. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection?source=search\\_result&search=hepatitis+c&selectedTitle=1~150#H9643992](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection?source=search_result&search=hepatitis+c&selectedTitle=1~150#H9643992)
41. Swain MG, Lai M, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable

- in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon Alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;139(5):1593–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.009>
42. Birnkrant D. Direct-Acting Antivirals: A New Era for the Treatment of Chronic Hepatitis C [Internet]. Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting; 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM254076.pdf>
  43. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica del Interferón alfa-2b [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 14]. 1-352 p. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000281/WC500034679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf)
  44. Chen C-H, Yu M-L. Evolution of interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hepat Res Treat*. 2010;2010:140953.
  45. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* [Internet]. 2005;436(7053):967–72. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature04082>
  46. Thomas E, Ghany MG, Liang TJ. The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *Antivir Chem Chemother* [Internet]. 2013;23(1):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592135>

47. Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, Ståhle L. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2002;24(6):701–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12451285>
48. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* [Internet]. 1991;337(8749):1058–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1673493>
49. di Bisceglie AM, Shindo M, Fong T-L, Fried MW, Swain MG, Bergasa N V., et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 1992 Sep;16(3):649–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.1840160307>
50. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Sep 26 [cited 2014 Jul 17];347(13):975–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324553>
51. Bougie I, Bisailon M. Initial Binding of the Broad Spectrum Antiviral Nucleoside Ribavirin to the Hepatitis C Virus RNA Polymerase. *J Biol Chem*. 2003;278(52):52471–8.
52. Nakamura M, Saito H, Ikeda M, Tada S, Kumagai N, Kato N, et al. Possible molecular mechanism of the relationship between NS5B polymorphisms and early clearance of

- hepatitis C virus during interferon plus ribavirin treatment. *J Med Virol* [Internet]. 2008 Apr;80(4):632–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.21125>
53. Lutchman G, Danehower S, Song B, Liang TJ, Hoofnagle JH, Thomson M, et al. Mutation Rate of the Hepatitis C Virus NS5B in Patients Undergoing Treatment With Ribavirin Monotherapy. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 May;132(5):1757–66. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508507005598>
  54. Markland W, McQuaid TJ, Jain J, Kwong a D. Broad-spectrum antiviral activity of the IMP dehydrogenase inhibitor VX-497: a comparison with ribavirin and demonstration of antiviral additivity with alpha interferon. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2000;44(4):859–66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=89783&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  55. Cramp M, Rossol S, Chokshi S, Carucci P. Hepatitis C virus-specific T-cell reactivity during interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* [Internet]. 2000;118:346–55. Available from: [http://www.hapmd.com/home/hapmdcom/public\\_html/wp-content/uploads/2009/05/20090511\\_hipertension\\_portal\\_3.pdf%5Cnhttp://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508500702174](http://www.hapmd.com/home/hapmdcom/public_html/wp-content/uploads/2009/05/20090511_hipertension_portal_3.pdf%5Cnhttp://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508500702174)
  56. Feld JJ, Lutchman GA, Heller T, Hara K, Pfeiffer JK, Leff RD, et al. Ribavirin improves early responses to peginterferon

- through improved interferon signaling. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;139(1):154–62.e4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2902566&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
57. Feld JJ, Nanda S, Huang Y, Chen W, Cam M, Pusek SN, et al. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: Identifying molecular pathways for treatment response. *Hepatology* [Internet]. 2007 Nov;46(5):1548–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.21853>
58. Thomas E, Feld JJ, Li Q, Hu Z, Fried MW, Liang TJ. Ribavirin potentiates interferon action by augmenting interferon-stimulated gene induction in hepatitis C virus cell culture models. *Hepatology* [Internet]. 2011 Jan;53(1):32–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21959306>
59. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2001;358(9286):958–65. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673601061025>
60. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon  $\alpha$ 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* [Internet]. 1998;352(9138):1426–

32. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673698071244>
61. Hadziyannis SJ. Peginterferon- $\alpha$ 2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Mar 2;140(5):346. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010>
62. Yu ML, Dai CY, Chen SC, Lee LP, Huang JF, Lin ZY, et al. A prospective study on treatment of chronic hepatitis C with tailored and extended interferon-alpha regimens according to pretreatment virological factors. *Antiviral Res.* 2004;63(1):25–32.
63. Cho HC, Gwak G, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. Pegylated Interferon and Ribavirin in the Retreatment of Chronic Hepatitis C in Korea. 2013;7(5):585–93.
64. Artico S, Amaral KM, Gonçalves CBT, Picon PD. The effectiveness of retreatment with peginterferon alfa and ribavirin in patients with chronic viral hepatitis C genotype 2 and 3: a prospective cohort study in Brazil. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012;12:377. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3548710&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
65. Carr C, Blaine Hollinger F, Yoffe B, Wakil A, Phillips J, Bzowej N, et al. Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2007;27(8):1111–8.

66. Howe AY, Venkatraman S. The Discovery and Development of Boceprevir: A Novel, First-generation Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS3/4A Serine Protease. *J Clin Transl Hepatol*. 2013;1(1):22–32.
67. Khalilieh S, Feng H-P, Hulskotte EGJ, Wenning LA, Butterton JR. Clinical Pharmacology Profile of Boceprevir, a Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor: Focus on Drug–Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. Springer International Publishing; 2015 Jun 19;54(6):599–614. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-015-0260-8>
68. Barnard RJO, Howe JA, Ogert RA, Zeuzem S, Poordad F, Gordon SC, et al. Analysis of boceprevir resistance associated amino acid variants (RAVs) in two phase 3 boceprevir clinical studies. *Virology* [Internet]. Elsevier; 2013;444(1–2):329–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.029>
69. Howe AYM, Long J, Nickle D, Barnard R, Thompson S, Howe J, et al. Long-term follow-up of patients receiving boceprevir for treatment of chronic hepatitis C. *Antiviral Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;113:71–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.10.010>
70. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Mar 31 [cited 2014 Jul 16];364(13):1195–206. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1010494>

71. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Mar 31;364(13):1207–17. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0739593011000602>
72. Vierling J, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki J, Davis M, et al. Efficacy of Boceprevir in Prior Null Responders to Peginterferon / Ribavirin : The PROVIDE Study [Internet]. 2011. Available from: [http://www.sosfegato.it/camo/nuovifarmaci/all/triplice\\_con\\_boceprevir/Provide.pdf](http://www.sosfegato.it/camo/nuovifarmaci/all/triplice_con_boceprevir/Provide.pdf)
73. Agencia Europea del Medicamento. Victrelis: Ficha técnica o resumen de las características del producto. 2016;1–41. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
74. Perni RB, Almquist SJ, Byrn R a, Chandorkar G, Chaturvedi PR, Lawrence F, et al. Preclinical Profile of VX-950 , a Potent , Selective , and Orally Bioavailable Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3-4A Serine Protease Preclinical Profile of VX-950 , a Potent , Selective , and Orally Bioavailable Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3-4A Serin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(3):899–909.
75. Lin C, Kwong AD, Perni RB. Discovery and Development of VX-950, a Novel, Covalent, and Reversible Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3@BULLET4A Serine Protease. *Infect Disord -Drug Targets*. 2006;6:3–16.

76. Kiang TKL, Wilby KJ, Ensom MHH. Telaprevir: Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(7):487–510.
77. Lin K, Perni RB, Kwong AD, Lin C. VX-950, a novel hepatitis C virus (HCV) NS3-4A protease inhibitor, exhibits potent antiviral activities in HCV replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(5):1813–22.
78. Poveda E, García F. Resistencia a telaprevir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. Elsevier; 2013;31(SUPPL.3):26–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(13\)70121-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70121-6)
79. Jiang M, Mani N, Lin C, Ardzinski A, Nelson M, Reagan D, et al. In vitro phenotypic characterization of hepatitis C virus NS3 protease variants observed in clinical studies of telaprevir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6236–45.
80. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2011;55(1):192–206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.011>
81. Jacobson IM, McHutchison 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* [Internet]. 2011;364(25):2405–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696307>  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1012912>

82. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(25):2417–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696308>
83. Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. *Liver Int* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Apr 21];33:30–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286843>
84. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;139(6):1865–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.004>
85. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna K V, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2009;461(7262):399–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08309>
86. Thio CL, Thomas DL. Interleukin-28b: A Key Piece of the Hepatitis C Virus Recovery Puzzle. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1240–3.
87. Ahlenstiel G, Booth DR, George J. IL28B in hepatitis C virus infection: Translating pharmacogenomics into clinical practice. *J Gastroenterol*. 2010;45(9):903–10.
88. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-

- Experienced Patients With HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Jul 27];147(1):132–142.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704719>
89. Association E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2017 Jan;66(1):153–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
  90. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. 2017; Available from: [http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/01/Guías\\_AEEH\\_SEIMC\\_actualizaciónDIC2016.pdf](http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/01/Guías_AEEH_SEIMC_actualizaciónDIC2016.pdf)
  91. 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(16):1483–93.
  92. Kowdley K V, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(20):1879–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720702>
  93. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889–98.
  94. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of Ledipasvir–Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection

- and Factors Associated With Sustained Virologic Response. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier; 2016;151(6):1131–1140.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.004>
95. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Sep;15(9):1049–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655651>
96. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):459–64.
97. Feld JJ, Jacobson IM, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599–607.
98. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2&3 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(27):2599–607. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1512610> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575258>
99. Feld JJ, Kowdley K V, 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* [Internet]. 2014;370(17):1594–603. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1315722>
100. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr 24;370(17):1604–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1401561>
  101. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K V., Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 22;370(21):1973–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1402869%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725237>
  102. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64(2):301–7.
  103. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Sep;1(1):25–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125316300012>

104. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502–9.
105. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari Z Ben, Zhao Y, et al. Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Jul 7;163(1):1. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M15-0785>
106. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir–sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2016;66(1):39–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.021>
107. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(3):211–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428467>
108. 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(4):1127–35.

109. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut* [Internet]. 2016;65(11):gutjnl-2016-312444. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27605539><http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2016-312444>
110. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016;64(2):370–80.
111. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology* [Internet]. 2015;0(0):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26704148>
112. Buti M, Calleja JL, Lens S, Diago M, Ortega E, Crespo J, et al. Simeprevir in combination with sofosbuvir in treatment-naïve and -experienced patients with hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III, open-label, single-arm study (PLUTO). *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27896822>
113. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and

- Voxilaprevir In Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508517353994>
114. Bourlière M et al. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 Weeks as a Salvage Regimen in NS5A Inhibitor-Experienced Patients with Genotype 1-6 Infection: The Phase 3 POLARIS-1 Study. *Hepatology*. 2016;64(1 (suppl)).
115. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir Yield High response Rates in Patients with HCV Genotype 1-6 without Cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Apr; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827817302118>
116. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology* [Internet]. 2017;0(0):1–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29081>
117. Thakral S, Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir. *Curr Gene Ther* [Internet]. 2015;15(2):142–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25537773>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4439190>

118. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(18):1685–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23534542>
119. Rosen HR. “Hep C, where art thou”: What are the remaining (fundable) questions in hepatitis C virus research? *Hepatology* [Internet]. 2017 Jan;65(1):341–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.28848>
120. Mangia A, Cenderello G, Orlandini A, Piazzolla V, Picciotto A, Zuin M, et al. Individualized Treatment of Genotype 1 Naïve Patients: An Italian Multicenter Field Practice Experience. Volti GL, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 23;9(10):e110284. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0110284>



## **Anexo I: Consentimiento informado del estudio**

---

### **Consentimiento Informado para el Registro de Pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con Inhibidores de la Proteasa (*Telaprevir o Boceprevir*)**

- **Responsable del fichero:**

Dr. Javier Salmerón Escobar. Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Telf:

- **El Registro (Fichero digital) permanecerá en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada**

### **Información al paciente**

Antes de que usted decida entregar sus datos para formar parte del Registro del tratamiento con Telaprevir o Boceprevir, es importante que lea y firme el presente consentimiento a cerca de los detalles del manejo que recibirán sus datos de salud.

#### **1. Propósito de los datos solicitados**

El propósito que se persigue con la solicitud de sus datos, es obtener información de su perfil de salud (efectos adversos y efectividad del tratamiento) para poder conocer mejor su enfermedad, diagnóstico y tratamiento de la misma. Esto nos ayudará a racionalizar mejor el tratamiento y lo que es más importante, vigilar mejor sus consultas para detectar precozmente cualquier alteración en su analítica o algún efecto adverso importante.

El Comité coordinador de la Base de Datos (Dr. Pascasio, Sevilla; Dr. Simón, Zaragoza y Dr. Salmerón, Granada) utilizará los datos que usted entregue para darle el siguiente tratamiento: almacenamiento a través de una base de datos (fichero digital) que permita posteriormente su asociación o confrontación con criterios de selección impuestos para un estudio en particular. Los datos recogidos pueden ser utilizados en el futuro en otros estudios o publicaciones (sin revelar su identidad), pudiendo ser cedidos y tratados conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal en relación con la finalidad prevista y la legislación aplicables en vigor.

Vd. podrá ejercer previa acreditación de identidad, sus derechos de información, oposición, acceso, rectificación o cancelación de los datos, dirigiéndose al investigador de su hospital, el cual lo pondrá en conocimiento del responsable del fichero.

#### **2. ¿Qué ocurre si me niego a participar?**

Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su médico continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente.

Si usted cambia de opinión y desea retirar sus datos del Registro, será libre de hacerlo sin tener que dar explicación alguna. Únicamente tendrá que notificarlo al doctor responsable del estudio oralmente o por escrito.

Después de que retire su consentimiento no se podrán obtener datos sobre Ud. y su salud para el registro, pero toda la información obtenida con anterioridad sí será utilizada.

### **3. ¿Tendré beneficios por participar?**

El beneficio es que sus datos se analizará periódicamente y será más fácil detectar cualquier alteración que aparezca durante su tratamiento. Además, esperamos analizar los datos de muchos pacientes y se podrán obtener conclusiones que son útiles para personas que tengan su misma enfermedad.

### **4. ¿Cómo mantendrán la confidencialidad de mis datos personales? ¿Cómo harán para que mi identidad no sea conocida?**

El responsable del registro de sus *datos personales* y de salud en su hospital es:

Dr/Dra .....

(Nombre del Médico encargado de recoger los datos personales y de salud del hospital de origen)

Éste será la única persona que conozca los *datos personales* que usted entregue, ya que solo sus datos de salud serán guardados en el Registro mediante un código. Este código se utilizará para que las personas encargadas del tratamiento de sus datos y otras personas integrantes del grupo que requieran sus datos, no sepan quién es usted. Con lo anterior queda establecido que no habrá cesión de *datos personales* a personas ajenas.

Los datos personales que lo identifiquen serán tratados en forma confidencial como lo exige la Ley 15/1999 (LOPD) y su Reglamento de Desarrollo 1720/07.

### **5. ¿Tengo algún riesgo por participar en el Registro?**

Usted no tiene ningún tipo de riesgo por participar en el Registro. Las visitas que se la harán son las estipuladas en la Práctica Clínica habitual. También las extracciones de sangre se las tenemos que realizar independientemente de su participación, estas son las habituales para seguir la evolución del tratamiento. Tampoco se someterá a ningún tipo de diagnósticos especial por participar en el Registro. En resumen, seguirá la práctica habitual, solo se recogerán sus datos para unirlos con los de otros enfermos.

### **5. ¿Me darán información sobre los resultados del estudio?**

Usted tiene derecho a conocer los resultados obtenidos sobre su salud siempre y cuando usted lo solicite.

### **7. ¿Puedo hablar con alguien si tengo dudas sobre el estudio o sobre mis derechos como participante de un estudio de investigación?**

**7.a. Sobre el estudio:** contactar con el Responsable del registro de los datos personales y salud de su hospital:

Dr/Dra .....

Tel: ..... e- mail: .....

**7.b. Sobre sus derechos como participante en un estudio que en un futuro puede ser publicado en revistas especializadas de medicina:**

El presente Registro ha sido evaluado y autorizado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) de Granada, que es un grupo de personas independiente del registro, que evalúa el registro, y cuya función es asegurar que su bienestar como participante sea preservado y sus derechos respetados.

**Consentimiento informado (Hoja de firmas)****TÍTULO> Registro de Pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con Inhibidores de la Proteasa**

Yo (Nombre y Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio "Registro de Pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con Inhibidores de la Proteasa"
- He recibido suficiente información sobre el Registro de Pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con Inhibidores de la Proteasa
- He hablado con el profesional sanitario informador: .....
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de los resultados que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si                      No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *Registro de Pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con Inhibidores de la Proteasa*

Firma del paciente  
(o representante legal en su caso)  
DNI

Firma del profesional  
(sanitario informador)  
DNI

## Anexo II: Protocolo recogida de datos IP

Nombre Hospital:

Versión 1.0

Código paciente:

Nombre I.P.:

Fecha 21/12/12

### PACIENTES TRATADOS CON IP

#### HOSPITAL:

- Nombre
- Código
- Nombre I.P.
- Teléfono contacto
- e-mail

**DATOS DE IDENTIFICACIÓN** (para anonimizar: número del hospital y después el número del paciente, ej, 1.1, 1.2. Enviar solo con código)

Código paciente:

NOMBRE	DNI		
DIRECCIÓN			
TELF.CONTACTO			
LOCALIDAD	PROVINCIA		COD.POSTAL
HOSPITAL	NºHº		SS
FECHA DE NACIMIENTO	EDAD	SEXO: M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>

#### ANTECEDENTES PERSONALES

CIRUGÍA	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	TRANSFUSIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
ADVP:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	TATUAJES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
HOMOSEXUALIDAD	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	PROMISCUIDAD	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
I. NO DESECHABLES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	ALCOHOL	Sí <input type="checkbox"/> (g/día) No <input type="checkbox"/>
F. HEPATOTÓXICOS	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	ANTEC FAMILIARES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
VARICES ESOFÁGICAS	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Grandes	<input type="checkbox"/> Pequeñas <input type="checkbox"/>

Teléfono de contacto: 958-023655 (preguntar por Rosa Quiles o Ana)  
 e-mail: [nuevotrataamientos@hotmail.es](mailto:nuevotrataamientos@hotmail.es). Dirección: Rosa Quiles. Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario "San Cecilio". 18012 Granada.  
 Se pueden enviar los datos haciendo fotos a los protocolos y whats-App

Nombre Hospital:

Versión 1.0

Código paciente:

Nombre I.P.:

Fecha 21/12/12

**PACIENTE NAIVE**sí no **RESPUESTA PREVIA**

Recaedor

Respuesta parcial

Respuesta nula

No conocida

**TRATAMIENTO PREVIO:**IFN estándar pegilado 

Ribavirina dosis

Duración de tratamiento semanas

Efectos adversos graves

**GENOTIPO**1a 1b **IL28b**cc ct tt AgHBs 

anti-HBc IgG

anti-HBe VIH **FIBROSCAN****BIOPSIA HEPÁTICA (numerado por grados y especificar método)**FECHAINFLAMACIÓNFIBROSISEESTEATOSIS**DATOS DEL TRATAMIENTO ACTUAL**

Fecha IFN-peg/RBV:

Inicio

Final

Fecha Telaprevir:

Inicio

Final

Fecha Boceprevir:

Inicio

Final

INFpeg a2a 

dosis

a2b 

dosis

RBV, dosis:

TELAPREVIR Duración semanas 

Lead-in

Sí No 8 h 

12 h

BOCEPREVIR Duración semanas 

Lead-in

Sí No **RESPUESTA VIROLÓGICA MANTENIDA**Sí No

Nombre Hospital:

Versión 1.0

Código paciente:

Nombre I.P.:

Fecha 21/12/12

**DATOS DURANTE EL TRATAMIENTO**

	Basal	2 s	4 s	8 s	12 s	16 S	20 S	24S	28S
Fecha									
Hb									
Hcto									
VCM									
Leucocitos									
Neutrófilos									
Plaquetas									
Act. Protromb									
Glucosa									
Insulina*									
Urea									
Creatinina									
ALT									
AST									
GGT									
FA									
BD									
BI									
Colesterol									
Triglicéridos									
Proteínas T									
Albúmina									
TSH**									
C. VIRAL ***									
Peso									
Talla basal									
SUSPENDE T.									
Transfusiones									
Eritropoyetina									
Otros F. crecim.									
DOSIS RBV									
DOSIS IFN									
Sangre total									
Suero									

\*\*\* Importante la carga viral en las visitas correspondientes para eRVR. Método de detección:  
Indicar carga viral <15UI/mL o < 10 UI/ml O INDETECTABLE. Si positiva número de UI/mL

\*Insulina: basal, al final del tratamiento y 4 semanas después del tratamiento

\*\*TSH: basal, 6 meses, final del tratamiento y 4 semanas después del tratamiento





Nombre Hospital:

Versión 1.0

Código paciente:

Nombre I.P.:

Fecha 21/12/12

**EFFECTOS ADVERSOS**

	2S	4S	8S	12 s	24S s	28 S	32 S	36 S
Fecha								
Fiebre								
Anorexia								
Astenia								
Cefaleas								
Vómitos								
Diarreas								
Dolor abdominal								
Inflamación local								
Descomp. Hepática								
Infección								
Alopecia								
Insomnio								
Depresión								
Psicosis								
Mareo								
Irritabilidad								
Convulsiones								
Mielosupresión								
Hipotensión								
Tos								
Cianosis								
Conjuntivitis								
Dif. respiratoria								
Dolor precord.								
Prurito								
R. dermat. Grado								
Pat. anorrectal								
Disgeusia								
Exitus/causa								
Otros								
ADHESIÓN*								

**MARCAR CON UNA CRUZ LOS EFECTOS ADVERSOS LEVES-MODERADOS Y CON DOS CRUCES LOS GRAVES**

**ADHESIÓN\***: especificar sí o no. Para controlar la adhesión del paciente se tendría que comprobar los frascos de la medicación vacíos. Este dato se podría obtener directamente de Farmacia (es importante la comunicación con Farmacia).

Nombre Hospital:

Versión 1.0

Código paciente:

Nombre I.P.:

Fecha 21/12/12

**EFFECTOS ADVERSOS**

	40 s	44 s	48 s	52s	60s	72s		
Fecha								
Fiebre								
Anorexia								
Astenia								
Cefaleas								
Vómitos								
Diarreas								
Dolor abdominal								
Inflamación local								
Descomp. Hepática								
Infección								
Alopecia								
Insomnio								
Depresión								
Psicosis								
Mareo								
Irritabilidad								
Convulsiones								
Mielosupresión								
Hipotensión								
Tos								
Cianosis								
Conjuntivitis								
Dif. respiratoria								
Dolor precord.								
Prurito								
Pat. anorrectal								
Disgeusia								
Exitus/Causa								
Otros								
ADHESIÓN*								

Las 52, 60 y 72 semanas para los pacientes que persisten E. adversos



## Anexo III: Documento de Seguridad

 <p><b>UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE APARATO DIGESTIVO HUSC</b></p>	<p><b>Documento de Seguridad</b> Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con IP</p>
---	--

### Versión del procedimiento

PNT 0.1- Protocolo de utilización del fichero (Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con IP)

### Realizado o modificado por:

Paloma Muñoz de Rueda

### Revisado por:

Javier Salmerón Escobar

### 1. Objetivo:

Establecer un procedimiento que garantice las medidas de seguridad en el tratamiento de datos de carácter personal (LOPD) relacionadas con el tratamiento de ficheros digitales y en papel, referidos al Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con Inhibidores de la Proteasa (Boceprevir y Telaprevir) que se realizará en el territorio nacional.

### 2. Procedimientos:

Para el registro de datos de pacientes con Hepatitis Crónica C con Boceprevir y Telaprevir) el cual va asociado a una base de datos (fichero digital), consentimientos informados de los paciente y protocolos en papel (fichero en papel), que contengan datos personales y de salud de pacientes participantes en dicho registro, se debe seguir el siguiente procedimiento:

1. Antes de ser registrada la base de datos (fichero digital), se le eliminará cualquier dato identificativo del paciente y será codificada.
2. La base de datos será registrada en el Registro General de Protección de Datos de la Agencia Española de Protección de Datos para proceder a su inscripción.

 <p><b>UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE APARATO DIGESTIVO HUSC</b></p>	<p><b>Documento de Seguridad</b> <b>Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C</b> <b>tratados con IP</b></p>
---	--

3. El registro debe pasar el CEI pertinente.
4. Una vez registrado, los ficheros digitales permanecerán en un ordenador perteneciente al H.U San Cecilio, localizado en la Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI) en una zona de acceso restringido con sistema de cierre. Dicho ordenador tiene clave de acceso, teniendo acceso al mismo sólo personal autorizado. La base de datos tiene un usuario y contraseña que podrá ser compartida entre varios usuarios (Responsable de seguridad y tratamiento de los datos; personal autorizado).
5. La codificación de la base, únicamente será conocida, por los responsables en cada Hospital de origen de los datos. Cada investigador debe asegurar que se mantendrá el anonimato de los pacientes. Para ello, los pacientes no deben identificarse por su nombre en los protocolos presentados al Responsable del Fichero y al Responsable de Seguridad del mismo, o durante las comunicaciones verbales. Los pacientes se identificarán por un número de Hospital y un número de paciente (p.e. Paciente 1.1, 1.2, 1.3, etc).
6. Para trabajar con la base de datos, ésta podrá ser sacada del ordenador de origen de manera anonimizada (sin código que asocie datos con pacientes), y podrán ser cedidas, a aquellas personas colaboradoras del proyecto, encargadas del análisis de los datos (personal autorizado). **EN NINGÚN MOMENTO SE PODRÁN ALMACENAR DATOS DE CARÁCTER PERSONAL EN PEN-DRIVE, TARJETAS DE MEMORIAS, DISCOS USB, TELÉFONOS, PDA`S, NOTEBOOK, ETC.**
7. En caso de tener ficheros en papel con datos personales (en el hospital de origen), se intentará en la medida de lo posible, introducir los datos en una base que posteriormente será codificada, y éstos ser destruidos. En caso de no poder ser destruidos, se intentará en la medida de lo posible, que estén codificados sin ningún dato identificativo del paciente.

 <p><b>UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE APARATO DIGESTIVO HUSC</b></p>	<p><b>Documento de Seguridad</b> Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con IP</p>
---	--

8. Todos los ficheros en papel, tanto protocolos de investigación como consentimientos informados de los pacientes, se almacenarán en los dispositivos de almacenamiento de documentos habilitados para ello (los cuales deben disponer de sistema de cierre al cual solo tiene acceso personal autorizado).
9. En el momento de trabajar con ficheros (tanto digitales como en papel), se deberán tomar todas las medidas orientadas a limitar el acceso a los datos del paciente al personal externo de limpieza, mantenimiento, celadores, proveedores, etc..., mediante una política de escritorios limpios, bloqueo de pantallas, custodia de soportes, etc.
10. En caso de que haya una *incidencia de seguridad de la información*, rellenar el Anexo I, y seguir instrucciones de dicho anexo (Comunicación de Incidencias LOPD).
11. El personal ajeno (becarios, estudiantes,...) deben estar sometidos a las mismas obligaciones de manejo de la información que el personal propio.

### 3. RESPONSABILIDADES

Órgano responsable del fichero: Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

**Responsable del fichero:** Será el investigador principal del Registro, o en su caso, aquella persona colaboradora del Proyecto, que haya sido designada como encargada del tratamiento dentro del registro, cuya identificación (nombre, teléfono o correo electrónico) debe aparecer en la hoja de información al paciente. Los pacientes participantes en el registro tienen reconocidos y podrán ejercitar los derechos de acceso, cancelación, rectificación y oposición a través del Responsable del fichero (LOPD).

**Mantener datos de carácter personal sin el debido tratamiento, constituye una infracción grave, según el artículo 44 párrafo 3, H de la Ley Orgánica 15/1999:**

**"Artículo 44. Tipos de infracciones:**

**3. Son infracciones graves:**

 <p><b>UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE APARATO DIGESTIVO HUSC</b></p>	<p><b>Documento de Seguridad</b> <b>Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C</b> <b>tratados con IP</b></p>
---	--

*h) Mantener los ficheros, locales, programas o equipos que contengan datos de carácter personal sin las debidas condiciones de seguridad que por vía reglamentaria se determinen.”*

#### **4. LEGISLACIÓN APLICABLE**

##### **Española:**

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

 <p><b>UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE APARATO DIGESTIVO HUSC</b></p>	<p align="center"><b>Documento de Seguridad</b> Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con IP</p>
---	---

## ANEXO I

### DEFINICIÓN DE PALABRAS SUBRAYADAS

Datos Personales: cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables. Pueden ser de dos tipos:

- Datos identificativo: Estos permiten identificar a un usuario de forma UNICA. Nombre y apellidos, dirección postal y de correo electrónico, nº de teléfono, fotografía, DNI, HªCª, etc.
- Datos no identificativos: De forma UNICA no identifican a una persona. Fecha de nacimiento, edad, sexo, nacionalidad, profesión, datos clínicos, datos físicos, datos psíquicos, datos genéticos,....

Persona identificable: es toda persona cuya identidad pueda determinarse directa (con dato identificativo) o indirectamente (particularmente mediante un número de código y uno o varios datos no identificativos).

Fichero: como conjunto organizado de datos de carácter personal, cualquiera que sea la forma o modalidad de su creación, almacenamiento, organización y acceso. Es, por tanto, el soporte físico, sea automatizado o no, en el que se recoge y almacena, de manera organizada, el conjunto de datos que integra la información.

Aclaración\*: Para poder determinar cuando los datos registrados en soporte papel son susceptibles de tratamiento, y en consecuencia, se encuentren incluidos en el ámbito de aplicación de la LOPD, hay que atender a los siguientes requisitos: 1) Que el tratamiento no automatizado se refiera a datos comprendidos en un Fichero en soporte papel; 2) -Y, que dichos datos se encuentren organizados estructurados u ordenados por criterios específicos. no considerándose, en consecuencia Fichero, la existencia de carpetas no estructuradas, aunque éstas contengan datos de carácter personal (por ejemplo: en una consulta médica las carpetas o fichas de pacientes ordenadas alfabéticamente por el nombre de los mismos, se consideraría un fichero susceptible de tratamiento, siéndole por tanto de aplicación la LOPD).

Anonimización: proceso por el cual deja de ser posible establecer por medios razonables el nexo entre un dato y el sujeto al que se refiere. Por lo tanto, los datos no identificativos, no pueden asociarse a una persona identificada o identificable por haberse DESTRUÍDO el nexo con toda información que identifique al sujeto (Código o dato identificativo). También se llama base de

 <p><b>UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE APARATO DIGESTIVO HUSC</b></p>	<p><b>Documento de Seguridad</b> <b>Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C</b> <b>tratados con IP</b></p>
---	--

datos irreversiblemente disociada. Es aplicable también a una muestra biológica.

**Codificación:** proceso por el cual los datos identificativos de la persona es/son SUSTITUIDOS por un código que permita la operación inversa. Los datos asociados a ese código se llaman datos codificados. También se habla de base de datos reversiblemente disociada. Es aplicable también a una muestra biológica.

**Responsable de ficheros:** es la persona física o jurídica, de naturaleza pública o privada, u órgano administrativo, que sólo o conjuntamente con otros (encargado del tratamiento) decida sobre la finalidad, contenido y uso del tratamiento, aunque no lo realizase materialmente. Sus deberes son registrar los ficheros en el órgano competente y atender las peticiones de los ciudadanos sobre las consultas relacionadas con el ejercicio de sus derechos, además de las relacionadas con la seguridad de los datos, que vienen especificadas en el artículo 9 de la LOPD: “el responsable del fichero, y en su caso el encargado del tratamiento, deberá adoptar las medidas de índole técnica y organizativa necesarias que garanticen la seguridad de los datos de carácter personal y eviten su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, teniendo en cuenta el estado de la tecnología, la naturaleza de los datos almacenados y los riesgos a los que estén expuestos ya provengan de la acción humana o del medio físico o natural”.

**Incidencia de seguridad de la información:** es un evento o un conjunto de eventos, no deseados o no esperados, que tienen una probabilidad significativa de comprometer la seguridad de los datos de carácter personal del fichero (ISO 27001).

 <p><b>UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE APARATO DIGESTIVO HUSC</b></p>	<p><b>Documento de Seguridad</b> Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C tratados con IP</p>
---	--

**ANEXO II****FORMULARIO DE COMUNICACIÓN DE INCIDENCIAS DE SEGURIDAD LOPD**

Fichero objeto de la  
incidencia:

**INFORMACIÓN SOBRE LA INCIDENCIA \*** (Anotar todos los detalles de la incidencia que se  
conozcan)

Tipo de Incidencia:

Descripción detallada de la  
Incidencia:

Fecha y Hora de la Incidencia:

Efectos que puede  
producir:

**INFORMACIÓN SOBRE LA COMUNICACIÓN \***

Fecha de Notificación:

Persona(s) que realiza(n)  
la comunicación:

Persona que realiza la comunicación:

Fdo.: \_\_\_\_\_

**\* INSTRUCCIONES PARA CUMPLIMENTAR Y REALIZAR LA NOTIFICACION AL DORSO**

 <p><b>UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE APARATO DIGESTIVO HUSC</b></p>	<p><b>Documento de Seguridad</b> <b>Registro de pacientes con Hepatitis Crónica C</b> <b>tratados con IP</b></p>
---	--

**Fichero objeto de la incidencia:** Consignar el nombre del fichero si se conoce o la descripción de los datos objeto de la incidencia. Por ej. *Base de datos: XXXX; Proyecto: Agencia financiadora, Nº Exp.*

**Tipo de Incidencia:** Detallar, si es posible, el tipo de incidencia. Por ej. *copia no autorizada de datos, robo de contraseñas, pérdida de soportes, cesión de datos no autorizada, etc...*

**Descripción detallada de la Incidencia:** Describir la incidencia aportando el mayor nivel de detalle posible.

**Fecha de la Incidencia:** Consignar la fecha en que se produjo la incidencia o, en caso de no conocerse tal fecha, consignar la fecha en que se ha detectado la incidencia.

**Hora de la Incidencia:** Consignar la hora en que se produjo la incidencia o, en caso de no conocerse tal hora, consignar la hora en que se ha detectado la incidencia.

**Efectos que puede producir:** Detallar, si se conocen, los efectos que puede producir la incidencia sobre los datos de carácter personal.

**Fecha de Notificación:** Consignar la fecha en que realiza la notificación.

**Persona(s) que realiza(n) la comunicación:** Consignar el/los nombre(s) de la(s) persona(s) que realiza la notificación.

Una vez cumplimentado el presente formulario con todos aquellos detalles de la incidencia que se conozcan, debe hacerse llegar al Órgano y Responsable del Fichero objeto de la incidencia siguiendo alguno de los procedimientos detallados a continuación:

1. **Si se desea gestionar la incidencia en formato impreso,** se puede imprimir el formulario en blanco y cumplimentarlo posteriormente a mano. O bien cumplimentarlo electrónicamente y posteriormente imprimir la copia ya rellena. Posteriormente se debe entregar en mano al Responsable Propietario del Fichero o personal competente del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

2. **Si se desea gestionar la incidencia en formato electrónico:**

- Cumplimentar el formulario en formato electrónico.
- Guardar una copia ya cumplimentada y posteriormente adjuntarla en un correo electrónico a la dirección del Responsable del fichero, el cual se encargará de comunicar dicha incidencia a la persona competente del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.