



ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA: EFECTIVIDAD VS. RESISTENCIA



CLARA DE ASÍS MORALES DOMÍNGUEZ

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Trabajo de Fin de Grado (TFG)

Revisión bibliográfica

Grado en Farmacia

**ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL
TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA:
EFECTIVIDAD VS. RESISTENCIA**

Alumna: CLARA DE ASÍS MORALES DOMÍNGUEZ

Tutora: ISABEL VILLEGAS LAMA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Sevilla, a Septiembre de 2019

RESUMEN

Hace unas décadas el tratamiento farmacológico de la hepatitis C era ineficiente, y esta enfermedad causaba un importante número de muertes en todo el mundo. Gracias al desarrollo clínico de los antivirales de acción directa (AAD) durante los últimos años, se ha conseguido elaborar regímenes terapéuticos orales libres de interferón y ribavirina, lo que conlleva una disminución de los efectos adversos y una mayor adherencia terapéutica. Estos nuevos fármacos permiten obtener altas tasas de curación en todo tipo de pacientes, independientemente del genotipo implicado, incluidos aquellos considerados antes como “difíciles de tratar” (receptores de trasplante hepático o renal, individuos coinfectados con VIH, individuos con hemofilia, poblaciones marginadas, mayores de 65 años, etc.). A pesar de su alta eficacia a la hora de alcanzar la respuesta viral sostenida en prácticamente todos los pacientes, los AAD presentan una elevada probabilidad de desarrollar variantes asociadas a la resistencia que complican el éxito terapéutico y, al mismo tiempo, el desarrollo de nuevos AAD. Ante esto, surge la necesidad de crear herramientas que permitan detectar las mutaciones basales y generadas durante el tratamiento con estos fármacos, con la idea de contribuir a la selección del régimen terapéutico más adecuado a cada paciente y de evaluar la evolución de estas mutaciones a lo largo del tratamiento, evitando así en la medida de lo posible los casos de fracaso terapéutico. La adaptación individual del tratamiento a cada paciente podría contribuir a aumentar las tasas de curación hasta el 98-99%, porcentaje que representa un objetivo plausible con el uso de estos nuevos fármacos y que contribuiría a la erradicación de este problema de salud a nivel universal.

Palabras clave: Hepatitis C, tratamiento, antiviral, resistencia, ribavirina, AAD.

ÍNDICE

➤ INTRODUCCIÓN.....	1
➤ OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	4
➤ METODOLOGÍA.....	4
➤ RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
1. EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA.....	6
2. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD).....	6
2.1. Objetivo y tipos de AAD.....	8
2.2. Impacto de los nuevos AAD en la historia natural de la HCC.....	9
3. VARIANTES ASOCIADAS A LA RESISTENCIA A LOS AAD.....	12
3.1. El papel de la resistencia y otros factores asociados al fracaso terapéutico en el tratamiento basado en AAD.....	12
3.2. Detección de variantes asociadas a la resistencia.....	16
3.3. Implicaciones clínicas de la resistencia a los AAD.....	20
4. MANEJO DEL FRACASO TERAPÉUTICO A LOS AAD.....	24
➤ CONCLUSIONES.....	28
➤ BIBLIOGRAFÍA.....	29
➤ ANEXOS.....	33
✓ Anexo I. Tablas 3 y 4.....	33
✓ Anexo II. Relación de abreviaturas, siglas y acrónimos.....	38

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una patología de etiología vírica que afecta al hígado. El causante de dicha patología es el virus de la hepatitis C (VHC o, en inglés, *hepatitis C virus*, HCV), que se trata de un virus de ARN monocatenario perteneciente a la familia *Flaviviridae*. En el organismo hospedador, éste puede generar una inflamación del hígado, condición comúnmente conocida como “hepatitis”, que puede ser de naturaleza tanto aguda (dolencia leve de corta duración) como crónica (enfermedad de gravedad notable que puede durar de por vida). El VHC se transmite a través de la sangre, siendo la mayoría de las infecciones causa de la exposición a pequeñas cantidades de ésta, principalmente mediante el consumo de drogas inyectables, prácticas de atención sanitaria poco seguras o transfusiones de sangre y productos sanguíneos no analizados convenientemente. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a día de hoy se estima que 71 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C de manera crónica. Al tratarse de una enfermedad silente, muchos individuos no saben que la tienen, es decir, no conocen su estado serológico. Además, esta enfermedad tiene un problema añadido y es que, a diferencia del caso de las hepatitis A y B, no se ha desarrollado aún una vacuna específica para su prevención (OMS, 2018).

Actualmente, esta enfermedad sigue constituyendo un importante problema de salud pública, ya que lleva asociada una elevada morbi-mortalidad; además, la hepatitis C crónica (HCC) constituye una de las causas fundamentales de enfermedad hepática terminal y es la principal indicación para el trasplante de hígado prácticamente en todo el mundo. El tratamiento farmacológico de esta enfermedad está altamente recomendado, ya que de ser exitoso disminuiría notablemente el deterioro histológico del hígado y, con ello, la morbi-mortalidad hepática, reduciendo así el riesgo de cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular (CHC) (Roche et al., 2015)

Un tratamiento exitoso conlleva la erradicación del virus y la obtención de lo que se conoce como “carga viral sostenida” o “respuesta virológica sostenida” (RVS; en inglés, *Sustained Virologic Response*, SVR), que se define como la negativización de la viremia, es decir, la obtención de un valor inferior a 15 IU/mL, 12 o 24 semanas después de finalizar el tratamiento (RVS12 y RVS24, respectivamente). La tasa de respuesta virológica sostenida también se conoce como “tasa de curación”. Se considera que un tratamiento ha fracasado cuando el virus permanece detectable durante el mismo o tras su finalización; en este sentido, es importante distinguir dos conceptos: “avance viral” y “recaída o recidiva”. Por un lado, el avance viral (*viral breakthrough*) ocurre cuando el virus se vuelve indetectable temporalmente,

pero vuelve a hacerse detectable transcurrido un tiempo determinado antes de finalizar el tratamiento, mientras que la recaída se da cuando el virus se hace indetectable durante el tratamiento, pero vuelve a hacerse detectable un tiempo después de finalizar el tratamiento (Hayes y Chayama, 2015).

Durante estos últimos años se ha producido una transición en la terapia farmacológica de esta enfermedad, desde el tratamiento estándar empleado tradicionalmente (*Standard Of Care*, SOC), que consistía en una combinación de interferón alfa pegilado (PEG-IFN α) y ribavirina (RBV), administrada por vía subcutánea, hacia un patrón terapéutico basado en el uso de “agentes o antivirales de acción directa” (AAD o, en inglés, *Direct Acting Antivirals*, DAAs). El desarrollo de estos nuevos fármacos ha sido posible gracias al estudio del genoma del virus causante de dicha enfermedad y de su virología molecular. Su introducción en los regímenes terapéuticos ha permitido obtener tasas de respuesta viral sostenida superiores al 95% con pautas de tratamiento de corta duración, facilitando la curación y supervivencia del paciente, incluso llegando a evitar en algunos casos la necesidad de trasplante hepático. A esta elevada eficacia le acompaña un buen perfil de tolerancia, con leves efectos adversos, y la posibilidad de aplicar estos regímenes terapéuticos a la mayoría de los pacientes infectados (Gogela et al., 2015).

Hasta el pasado año 2018, se seguían empleando la RBV y el PEG-IFN α en algunas situaciones, pero estos fármacos fueron eliminados de la farmacoterapia de la hepatitis C dado que generaban un importante perfil de reacciones adversas en comparación con los AAD, siendo además la efectividad inferior a la que se consigue con el uso de estos nuevos fármacos. Así, la información actualizada acerca del tratamiento farmacológico de la hepatitis C en España, que está avalada por la Guía AEEH (Asociación Española para el Estudio del Hígado) del tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (Calleja et al., 2018), indica que, a día de hoy, y gracias al desarrollo de los AAD, el tratamiento de esta enfermedad no requiere el uso de PEG-IFN ni de RBV, lo que evita la generación de las reacciones adversas que usualmente acompañaban a los tratamientos utilizados con anterioridad, al mismo tiempo que esto favorece la adherencia terapéutica, siendo actualmente diferentes combinaciones de AAD de segunda y tercera generación el tratamiento de elección para esta enfermedad. La AEEH ha establecido que el régimen terapéutico debe incluir como mínimo dos AAD de diferentes familias, de manera que presenten diferentes mecanismos de acción; con ello se consigue una acción sinérgica, así como disminuir la generación de resistencias, ya que el virus tendría que generar resistencias ante dos mecanismos de acción distintos. Las combinaciones más plausibles son las siguientes: sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), glecaprevir/pibrentasvir

(GLE/PIB), ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) y elbasvir/grazoprevir (EBV/GZR), sin adición de PEG-IFN ni RBV (Tablas 1 y 2).

Tablas 1 y 2. Tomadas de la Guía AEEH de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C (Calleja et al., 2018).

Tabla 1.

Pacientes no cirróticos					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/GZR
Gen 1a	naïves	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
Gen 1b	naïves	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
Gen 2	naïves	12 sem	8 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	No
Gen 3	naïves	12 sem	8-12 sem **	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8-12 sem **	No	No
Gen 4	naïves	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 5	naïves	12 sem	8 sem	12 sem	No
	experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 6	naïves	12 sem	8 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No

*Los pacientes naïves, no cirróticos con una carga viral menor de 6.000.000 UI/ml pueden ser tratados durante 8 semanas

**En pacientes con factores de mal pronóstico (F3 o presencia de resistencias basales en NS3 o la A30K en NS5A) se recomienda alargar el tratamiento a 12 semanas

Tabla 2.

Pacientes con cirrosis compensada					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/RZR
Gen 1a	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
Gen 1b	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	12w
	experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	12w
Gen 2	naïves	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	No
Gen 3	naïves	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	16 sem	No	No
Gen 4	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 5	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 6	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No

A pesar de su elevada eficacia y su buen perfil de tolerancia, el uso de los AAD conlleva la aparición de resistencias a los mismos, lo que implica un importante inconveniente, además de su elevado coste económico, ya que propicia un notable número de casos de fracaso terapéutico.

OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

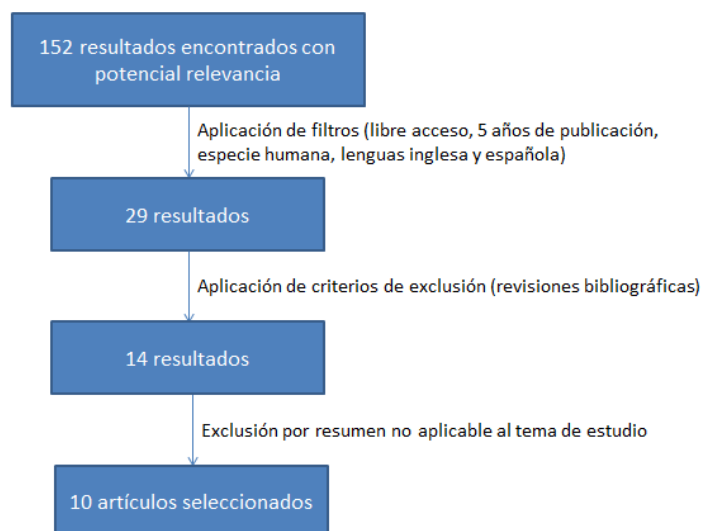
El objetivo de este estudio ha sido llevar a cabo una revisión bibliográfica de la evidencia científica existente acerca de la eficacia de los AAD en el tratamiento farmacológico de la HCC, así como poner de manifiesto las resistencias generadas a causa de su utilización.

METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica está basada en la información obtenida durante el período comprendido entre Febrero y Mayo de 2019, a través de las bases de datos PubMed y Scopus. La búsqueda bibliográfica se realizó fundamentalmente en inglés, por tratarse de la lengua vehicular en el campo científico. Para acceder a ambas bases de datos se empleó el portal web de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla (<http://fama.us.es/>).

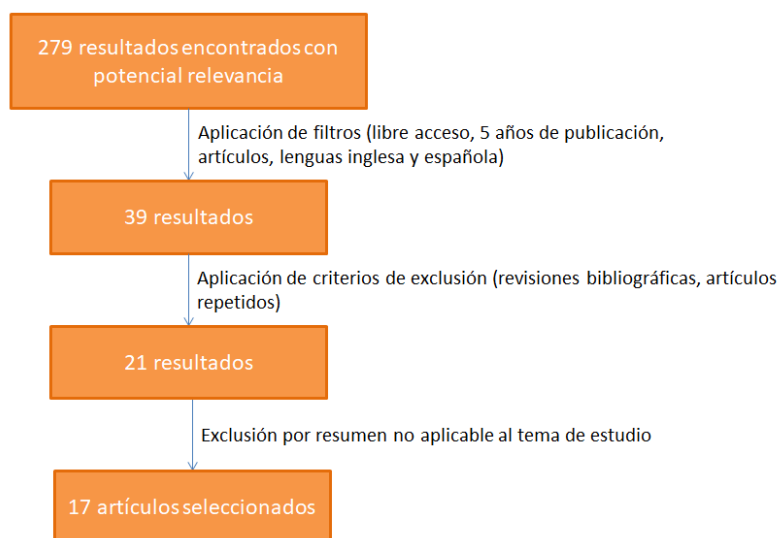
La estrategia de búsqueda está basada en los siguientes descriptores: *hepatitis C, treatment, antiviral, resistance, ribavirin* y *DAA* (siglas anglosajonas de *Direct-Acting Antivirals*). Se empleó el operador booleano “AND” entre todas las palabras para obtener resultados con mayor especificidad y sensibilidad. Se obtuvieron 152 resultados en PubMed; para acotar más la búsqueda, se seleccionaron varios criterios de inclusión, como son: libre acceso, fecha de publicación en los últimos 5 años, especie humana e idiomas inglés y español. Con estos criterios de inclusión se obtuvieron 29 resultados. Asimismo, fueron excluidas las revisiones bibliográficas. Con estos criterios de inclusión y de exclusión, el número de resultados se limitó a 14 artículos, de los cuales 10 fueron seleccionados según su contenido en el resumen, siendo todos ellos aplicables al tema de estudio (**Figura 1**).

Figura 1. Diagrama de flujo en el que se describe la estrategia de búsqueda en PubMed.



Por otro lado, se procedió a realizar la misma estrategia de búsqueda en Scopus; utilizando los mismos descriptores se obtuvieron 207 resultados; para acotar más la búsqueda, se emplearon los siguientes criterios de inclusión: libre acceso, fecha de publicación de 2014 a 2019 (es decir, últimos 5 años), artículos e idiomas inglés y español. Con estos criterios, se encontraron 39 resultados. Tras aplicar los criterios de exclusión (artículos repetidos y revisiones bibliográficas), se obtuvieron 21 resultados. Posteriormente, se procedió a leer los resúmenes y resultados de los artículos escogidos para elegir cuáles eran aplicables al tema de estudio, y finalmente se seleccionaron 17 artículos (**Figura 2**).

Figura 2. Diagrama de flujo en el que se describe la estrategia de búsqueda en Scopus



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El total de artículos seleccionados para el estudio fue de 27. Para facilitar la labor de análisis de la información que pudiera obtenerse de estos artículos, se procedió a elaborar dos tablas (Anexo I) en las que se recogió información acerca de los estudios sobre la eficacia de los AAD (tabla 3) y sobre la resistencia generada por la utilización de dichos agentes terapéuticos (tabla 4).

1. EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

Hace unos años, el tratamiento estándar de la HCC (o, en inglés, *chronic hepatitis C*, CHC) se basaba en una combinación de PEG-IFN α y RBV, administrada por vía subcutánea durante 24 o 48 semanas según el genotipo implicado. La respuesta a dicho patrón terapéutico variaba en función del paciente, viéndose afectada fundamentalmente por el genotipo del virus implicado en la infección y por la presencia o ausencia de cirrosis, siendo este tratamiento menos eficaz en pacientes con genotipo (GT)1, en los que no lograba obtener tasas de RVS superiores al 50%, así como en pacientes cirróticos. Tras el desarrollo de los primeros AAD, el tratamiento estándar para los individuos infectados por el GT1 fue modificado a una combinación de ambos fármacos junto con un *inhibidor de la proteasa*: boceprevir (BOC) o telaprevir (TPV). A partir del año 2014, la terapéutica de esta enfermedad experimentó grandes cambios tras la aprobación de sofosbuvir (SOF), el primer antiviral pangenotípico disponible para esta enfermedad (con actividad contra todos los genotipos), ya que el desarrollo de este fármaco dio paso al diseño de terapias combinadas libres de IFN (Eltahla et al., 2015). Finalmente, y tras el desarrollo de AAD de última generación, desde el año pasado se han desarrollado regímenes terapéuticos de AAD combinados sin RBV, tal como se ha indicado anteriormente.

2. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD)

El desarrollo clínico de los AAD hacia el año 2011 dio comienzo a una nueva etapa en el manejo terapéutico de la HCC. A pesar de que el tratamiento estándar lograba mejorar las consecuencias de la enfermedad a largo plazo, en muchos pacientes, la tasa de curación resultaba insuficiente (40-50%), especialmente en aquellos que presentaban GT1. Además, este régimen terapéutico poseía otros inconvenientes: por un lado, el frecuente fracaso terapéutico debido a los múltiples efectos adversos y a la incómoda administración de la medicación, lo que llevaba a la reducción de la dosis a administrar o a la interrupción del tratamiento; y, por otro lado, la inefectividad terapéutica en pacientes con elevada carga viral

basal, edad avanzada, fibrosis avanzada y/o elevado índice de masa corporal (IMC). Ante esto, la introducción de los AAD, que actúan sobre proteínas no estructurales del virus impidiendo el proceso de replicación viral, abrió la posibilidad de remodelar el patrón terapéutico de la hepatitis C, permitiendo utilizar terapias libres de PEG-IFN, así como reducir el número de dosis diarias y la duración del tratamiento, mejorando la adherencia terapéutica y aumentando, por ende, el éxito terapéutico (Kim et al., 2014).

La introducción de TLV y BOC permitió aumentar las tasas de RVS desde aproximadamente 50% hasta una tasa superior al 70%. A pesar de la eficacia de PEG-IFN evitando el avance del virus, su uso se ha asociado a importantes efectos adversos y toxicidad, especialmente en pacientes con cirrosis. Los regímenes terapéuticos libres de PEG-IFN basados en el uso de estos DAA, con o sin RBV, parecieron ser útiles en pacientes no susceptibles de ser tratados con IFN o que no habían respondido a terapias anteriores (Hayes y Chayama, 2015).

Unos años después, hacia finales del año 2013, tuvo lugar el desarrollo clínico de SOF, que constituyó durante un tiempo el pilar fundamental de la terapia farmacológica de la HCC. Estructuralmente es un análogo de nucleósido, concretamente de la uridina, y actúa *inhibiendo a la proteína NS5B*, que es una de las 6 proteínas no estructurales codificadas por el genoma viral. Esta proteína es una *ARN polimerasa dependiente de ARN* que interviene en la replicación del genoma, uno de los procesos clave del ciclo del virus de la hepatitis C. Al igual que el resto de los análogos de nucleós(t)idos, este fármaco se une al sitio catalítico de la enzima, propiciando el fin del proceso de replicación del virus: en otras palabras, actúa como “finalizador de cadena”. Presenta una alta barrera a la resistencia, posiblemente porque es muy eficaz reduciendo la replicación viral, lo que impide que las diferentes cepas víricas tengan tiempo suficiente para desarrollar resistencias. Además, dado que presenta escasas resistencias cruzadas con otros fármacos, este agente es considerado como un candidato óptimo para su uso en el tratamiento farmacológico combinado de la hepatitis C (Noell et al., 2015).

En función del genotipo del paciente y de su experiencia terapéutica, SOF se utilizaba en combinación con otro(s) DAA(s), con o sin RBV, permitiendo estos regímenes la obtención de tasas RVS superiores al 90%. Se ha demostrado que este fármaco es también eficaz en pacientes coinfectados con VIH y en receptores de trasplantes de hígado. Además, es bien tolerado; su uso implica efectos adversos leves y/o infrecuentes (ej.: dolor de cabeza, fatiga...). La disponibilidad de las terapias libres de PEG-IFN basadas en SOF permitió que los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, o con recaídas post-trasplante, tuvieran la oportunidad de recibir terapia antiviral evitando que la función hepática empeorara o se produjera el rechazo del injerto (Kim et al., 2014).

2.1. Objetivo y tipos de AAD

Los AAD fueron introducidos en la terapéutica de la HCC con la intención de conseguir un tratamiento de elevada especificidad y, con ello, una menor frecuencia y/o gravedad de efectos adversos, aunque su uso también conlleva una serie de inconvenientes, tales como su alto coste económico y un riesgo elevado de aparición de resistencias. Con la llegada de estos fármacos, el principal reto de la investigación en el campo de la hepatitis C fue lograr desarrollar un tratamiento seguro, eficaz, de corta duración, de administración oral y libre de IFN, fármaco que es especialmente mal tolerado en pacientes de edad avanzada y/o con cirrosis, y cuyo uso estaba asociado a la aparición de diversos efectos adversos, tales como: fiebre, taquicardia, dolor de cabeza, dolor muscular, fatiga, lesiones cutáneas, depresión y efectos neurológicos (Hayes y Chayama, 2015).

TPV y BOC fueron los primeros AAD introducidos en terapéutica para el tratamiento de la hepatitis C causada por el GT1 en el año 2011. En combinación con RBV y PEG-IFN, estos inhibidores de la proteasa mejoraron la eficacia del tratamiento en pacientes con HCC en comparación con el tratamiento estándar que hasta entonces se había venido usando (PEG-IFN + RBV). A finales del año 2013, la FDA aprobó un segundo grupo de AAD: SOF y simeprevir (SMV); el uso de ambos en combinación abrió las puertas a los regímenes terapéuticos libres de IFN. Hacia el año 2015, una combinación a dosis fija de SOF y LDV fue aprobada, permitiendo lograr tasas de RVS superiores al 95%. De forma general, los AAD actúan sobre las proteínas no estructurales del VHC e inhiben sus funciones. Existen tres familias de AAD, que se diferencian por su mecanismo de acción (Gogela et al., 2015):

A) INHIBIDORES NS3/4A:

Inhiben a la enzima serina proteasa NS3 y a su cofactor NS4A, bloqueando la maduración proteolítica de una porción de la región no estructural de la poliproteína vírica. De esta forma, reducen la habilidad del virus para evadir la respuesta inmune. Existen dos generaciones dentro de este grupo de fármacos: los de primera generación (BOC, TPV, SMV, faldaprevir, vaniprevir, asunaprevir) y los de segunda generación; estos últimos presentan una actividad pangenotípica potente y alta barrera a la resistencia.

B) INHIBIDORES NS5A:

Inhiben a la proteína NS5A, que es una proteína dimérica sin actividad enzimática conocida que está implicada en los procesos de replicación (contribuye a la formación del complejo de replicación) y ensamblaje viral, así como en la inhibición de la apoptosis; sin embargo, la falta de actividad enzimática ha complicado el desarrollo de fármacos que actúen

contra esta proteína. Esta proteína se une al ARN e interacciona de forma directa con la ARN polimerasa NS5B; también interacciona con la proteína ciclofilina A del hospedador y recluta apolipoproteína E (ApoE). Los inhibidores NS5A presentan una elevada especificidad y potencia antiviral a concentraciones picomolares, actividad pangenotípica, pero baja barrera a la resistencia. Ej.: daclatasvir (DCV), LDV.

C) INHIBIDORES NS5B:

Los inhibidores de la proteasa actúan en las primeras etapas del ciclo viral, impidiendo la escisión de la poliproteína vírica, mientras que los inhibidores de la polimerasa actúan sobre la ARN polimerasa NS5B dependiente de ARN, que es la enzima responsable de la síntesis del genoma vírico. Los fármacos que actúan inhibiendo su actividad pueden ser de dos tipos:

- Análogos de nucleósidos/nucleótidos: tienen actividad antiviral pangenotípica y alta barrera a la resistencia. Ej.: SOF, mericitabina.
- No análogos de nucleósidos/nucleótidos: carecen de actividad pangenotípica y presentan una baja barrera a la resistencia. Ej.: dasabuvir (DSV).

Los inhibidores NS5B análogos de nucleósidos mimetizan estructuralmente a los nucleósidos fisiológicos y se incorporan a la secuencia de elongación del ARN, causando la finalización de cadena. Son profármacos que necesitan ser trifosforilados para ser activos; una vez son activados, interfieren directamente con el sitio activo de la RdRp (*RNA-dependent RNA polymerase*). Este subgrupo de fármacos son los AAD con mayor barrera a la resistencia. Por su parte, los inhibidores NS5B no análogos de nucleós(t)idos suprimen la actividad de la enzima mediante la unión a sitios alostéricos, que se encuentran alejados del sitio activo; sólo son activos contra el HCV de GT1, y presentan menor potencia antiviral y menor barrera a la resistencia.

2.2. Impacto de los nuevos AAD en la historia natural de la HCC

Para este apartado, la información acerca de los estudios sobre la eficacia de los AAD queda recogida en la tabla 3.

La población de edad avanzada (individuos mayores de 65 años) presenta una probabilidad aumentada de infección por el virus de la hepatitis C y, al mismo tiempo, el uso de IFN en estos pacientes posee una eficacia y seguridad limitada. Actualmente, los nuevos regímenes libres de IFN basados en AAD permiten tratar a todos los pacientes independientemente de su edad. En un estudio (Trifan et al., 2017) se evaluó la eficacia del régimen PrOD (paritaprevir (PTV) potenciado con ritonavir (r), ombitasvir (OBV) y DCV) con

RBV en pacientes de 70 años y mayores de 70; se evaluó la tasa de RVS en 1008 pacientes con GT1b y cirrosis compensada que recibieron 12 semanas de tratamiento con el régimen citado. Se obtuvieron tasas de curación elevadas en todos los pacientes, tanto en mayores de 70 años (97.4%) como en menores de 70 (97.8%). En base a los resultados obtenidos, se concluyó que la edad avanzada ya no supone un obstáculo en el tratamiento de esta enfermedad.

A pesar del éxito de la terapia estándar (PEG-IFN/RBV) a la hora de disminuir la mortalidad general y relacionada con el hígado en los individuos infectados por el VHC, este tratamiento ha presentado tasas de curación insuficientes y una escasa tolerabilidad en pacientes coinfectados con VHC/VIH. Actualmente, las tasas de curación en ambos grupos de pacientes son similares, gracias al uso de AAD novedosos y potentes. En un estudio (Milazzo et al., 2017) se evaluó la eficacia de los AAD en pacientes coinfectados con VHC/VIH: se incluyeron 51 pacientes con VHC y 58 pacientes con VHC/VIH, que fueron tratados con diferentes regímenes orales de AAD; todos los pacientes infectados por el VIH estaban en tratamiento con terapia antirretroviral. La RVS a las 12 semanas después del tratamiento se observó en el 94% de los pacientes; no se observaron diferencias significativas en la tasa de RVS12 entre ambos grupos: fue del 91% en pacientes coinfectados y del 96% en pacientes mono infectados. De los 7 pacientes que no alcanzaron la RVS, 4 de ellos mostraron resistencias basales; por otro lado, el paciente con GT1b que experimentó avance viral a la 12ª semana de tratamiento con régimen 3D (OBV + PTV/r + DSV) mostró las mutaciones Y56H y D168V en el momento del fracaso terapéutico. Según los resultados obtenidos, se pudo concluir que el uso de combinaciones orales de AAD en pacientes con VHC y coinfectados con VHC/VIH permite obtener altas tasas de curación; dadas las altas tasas de respuesta obtenidas, las guías terapéuticas de la EASL (*European Association for the Study of the Liver*) (EASL, 2018) y de la AASLD-IDSA (*American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America*) (AASLD-IDSA, 2018) no recomiendan la evaluación de resistencias previa a la selección del tratamiento.

En otro estudio (Uemura et al., 2017), se evaluó la eficacia y seguridad de los AAD en 27 pacientes hemofílicos y coinfectados con VIH y VHC. Se utilizó la combinación LDV/SOF en los pacientes con GT1 y 4, SOF + RBV en pacientes con GT2 y DCV/SOF en pacientes con GT3, durante 12 semanas. Todos los pacientes estaban recibiendo terapia antirretroviral combinada (*combination antiretroviral therapy, cART*) y tenían una carga viral VIH-1 indetectable (inferior a 20 copias/ μ L) al inicio del tratamiento. Tras finalizar el tratamiento objeto del estudio, todos los pacientes consiguieron alcanzar la RVS (RVS12 y RVS24); se observó fracaso terapéutico a la terapia antirretroviral combinada en un paciente, debido a la aparición de resistencias a raltegravir durante el tratamiento con LDV/SOF. En base a los resultados obtenidos, se

concluyó que el uso de AAD es efectivo en pacientes hemofílicos coinfectados por VHC/VIH, no obstante, resulta conveniente monitorizar los efectos adversos que se pueden generar y la eficacia de la terapia antirretroviral combinada durante el tratamiento con AAD.

Un importante problema en el ámbito del tratamiento de la hepatitis C recae sobre las poblaciones marginadas (individuos sin seguro médico, los “sin techo”, prisioneros, drogadictos, enfermos mentales, VIH-seropositivos, etc.), que en ocasiones presentan un difícil acceso a los AAD por diversos motivos; además, estos individuos llevan asociadas la falta de detección de efectos adversos, una baja adherencia terapéutica que conlleva un alto riesgo de fracaso terapéutico, conductas de riesgo que pueden aumentar el riesgo de reinfección... En un estudio (Yek et al., 2017) se pretendió describir la eficacia de los AAD en este grupo de individuos. Para ello, se incluyó a 512 pacientes cuyos regímenes de tratamiento fueron seleccionados por la guía de la AASLD, teniendo en cuenta el genotipo, la presencia de cirrosis, la experiencia de tratamiento, la presencia de enfermedad renal crónica y las restricciones de la cobertura médica. Los regímenes empleados en el estudio fueron: (1) SOF/RBV, (2) SOF/LDV \pm RBV, (3) SOF/SMV, (4) SOF/DCV \pm RBV, (5) OBV, paritaprevir potenciado con ritonavir (PTV/r) y DSV \pm RBV, o (6) elbasvir (EBV)/grazoprevir (GZR). Se obtuvo una tasa de curación del 90%, siendo notablemente inferior (82%) en los pacientes con cirrosis descompensada; 27 pacientes presentaron fracaso terapéutico debido al abandono del tratamiento o a recaídas. La tasa de curación no fue significativamente superior en pacientes caucásicos respecto a pacientes pertenecientes a minorías raciales (91 vs. 87%), pacientes no coinfectados con VIH respecto a pacientes coinfectados (90 vs. 87%), pacientes sin historial de drogadicción o alcoholismo comparados con pacientes drogadictos o alcohólicos (92 vs. 89%), ni en pacientes sin historial de enfermedad mental comparados con pacientes con enfermedades mentales (90 vs. 90%). Por ello, se concluyó que el único factor predictivo negativo de RVS era la presencia de cirrosis descompensada. La obtención de resultados similares en las tasas de curación en poblaciones marginadas y no marginadas sugieren que imponer restricciones de acceso a los AAD en función del estado de la enfermedad hepática, estado serológico de VIH y uso de drogas contribuye a la desigualdad socioeconómica, contrarresta las estrategias de prevención y conduce a un aumento en el gasto en asistencia médica. Según los resultados del estudio, los resultados de la terapia en las poblaciones con bajo nivel socioeconómico son comparables a los obtenidos en individuos asegurados.

En otro estudio (Bachofner et al., 2018) se evaluó la eficacia de los AAD en 565 pacientes en tratamiento con diferentes combinaciones de estos fármacos, en función del genotipo, estadio de fibrosis, régimen terapéutico y tasa de curación. Además, se evaluó la eficacia del retratamiento y la presencia de VAR (variantes asociadas a la resistencia) en

aquellos pacientes que no alcanzaron la RVS. La tasa de curación general fue del 94% (530/565 pacientes): 96% para el GT1, 94% para el GT2, 92% para el GT3, y notablemente inferior en el GT4 (85%). De los 35 pacientes que no alcanzaron la RVS, 32 tuvieron una recaída, y los 3 restantes mostraron avance viral; 27 de estos pacientes no fueron tratados con los regímenes terapéuticos recomendados debido a falta de disponibilidad de fármacos y limitaciones económicas. Los pacientes con GT4 fueron los que mayor número de recaídas presentaron (8 de 57; 14%), fundamentalmente en aquellos que recibieron SOF/RBV durante 24 semanas. El genotipado de las variantes asociadas a la resistencia (VAR o, en inglés, *Resistance-Associated Variants*, RAVs) fue realizado en 14 de los 35 pacientes (40%) que experimentaron fracaso terapéutico; 9 de ellos (60%) portaban mutaciones en la región NS5A del genoma viral. El retratamiento fue exitoso en 14 de los 16 pacientes que lo recibieron, lo que implica una tasa de curación del 88%. En base a los datos obtenidos, se concluyó que el tratamiento de la HCC con AAD arroja resultados positivos, siendo el GT4 el más difícil de tratar y dándose las recaídas fundamentalmente por la presencia de mutaciones en la región NS5A; los pacientes que sufren recaídas pueden ser en la mayoría de los casos retratados con éxito.

El objetivo principal del uso de los AAD es reducir las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Existen datos que demuestran la mejoría de la función hepática tras el tratamiento con AAD, con una reducción en los valores de las escalas Child y MELD (modelos de pronóstico para la enfermedad hepática), e incluso la posibilidad de abandonar la lista de espera para el trasplante de hígado; además, el tratamiento con AAD permite en la mayoría de pacientes alcanzar una carga viral negativa en el momento del trasplante hepático, reduciendo el riesgo de recurrencia post-trasplante (González-Grande et al., 2016). De forma general, los AAD han marcado un antes y un después en el tratamiento de individuos antes considerados difíciles de tratar.

3. VARIANTES ASOCIADAS A LA RESISTENCIA A LOS AAD

Para este apartado, la información acerca de los estudios sobre la eficacia y la resistencia de los AAD queda recogida en las tablas 3 y 4.

3.1. El papel de la resistencia y otros factores asociados al fracaso terapéutico en el tratamiento basado en AAD

El virus de la hepatitis C presenta una alta variabilidad genética: se distinguen 7 genotipos, cada uno con sus respectivos subtipos; además de esta diversidad inter-individual existen también variaciones intra-individuales que reciben el nombre de “quasiespecies”. La existencia de estas quasiespecies se debe a la importante capacidad de replicación viral (10¹²

viriones al día) de la ARN polimerasa viral NS5B, ligada a su deficiente capacidad de corrección (comete un error por cada 10.000-100.000 nucleótidos). Por estos motivos, existen variantes de resistencia viral a los AAD de forma natural antes de la exposición a estos fármacos; aun así, éstas se encuentran generalmente con una baja frecuencia. Dado que estas variantes pre-existentes parecen no afectar a las tasas de curación, el estudio de su presencia sólo se recomienda en pacientes que ya hayan experimentado un fracaso terapéutico con estos fármacos, con la finalidad de determinar la estrategia de retratamiento más adecuada en cada caso. Cuando se genera un nuevo virión en un paciente infectado con el virus en estado natural (sensible al fármaco), éste presenta un 91% de probabilidades de presentar un genoma sin mutaciones, un 8'7% de probabilidades de portar una sustitución, un 0'4% de presentar 2 y un 0'013% de portar 3. Se estima que estas VAR pueden aparecer en un 5-20% de la población total al segundo día después de comenzar el tratamiento antiviral. La resistencia al tratamiento antiviral puede medirse en términos de concentración efectiva 50 y 90 (CE₅₀ y CE₉₀), que es la concentración mínima de fármaco capaz de reducir los valores de las variantes resistentes al 50% o al 90%. Existen tres grupos fundamentales de factores implicados en la generación de resistencias a los AAD:

- Factores dependientes del virus: las VAR normalmente presentan una menor capacidad de replicación que las cepas salvajes, que son dominantes; esto hace que sean más difíciles de detectar, siendo necesarias técnicas más sensibles para ello. El subtipo del virus causante de la infección es determinante en la eficacia del tratamiento; por ello, el estudio del subtipo es esencial para una elección óptima del régimen terapéutico a emplear. Los principales factores virales asociados al fracaso terapéutico con AAD son la presencia del GT1a en pacientes tratados con regímenes con SOF + SMV, SOF/LDV o régimen 3D (OBV/PTV/ritonavir + DSV), el GT3 en pacientes que reciben regímenes con SOF + RBV, la presencia de VAR basales a inhibidores NS5A y la presencia del polimorfismo Q80K.
- Factores farmacológicos: los principales factores farmacológicos que se asocian a la aparición de resistencias son una baja barrera genética a la resistencia y una alta exposición al fármaco. Desde el punto de vista clínico, el fracaso terapéutico a AAD también se ha asociado a tratamientos de corta duración, a una baja adherencia terapéutica y la ausencia de RBV en el régimen terapéutico.
- Factores dependientes del hospedador: Los principales factores que dependen del hospedador son la respuesta inmune, la distribución del fármaco a las células diana, los factores genéticos y el grado de fibrosis en el momento inicial del tratamiento. Otros factores asociados al hospedador que conllevan fracaso terapéutico a los AAD

son: sexo masculino, genotipo IL28B no CC, estado cirrótico, ausencia de respuesta a tratamiento previo con PEG-IFN/RBV y fracaso terapéutico previo a otros AAD (Jiménez-Pérez et al., 2016)

En un estudio (Sato et al., 2015), se pretendió clarificar la evolución de las quasiespecies virales y el origen de las mutaciones asociadas a la resistencia inducidas por el uso de inhibidores de la proteasa combinados con PEG-IFN/RBV. Se incluyeron 34 pacientes con GT1b en tratamiento durante 12 semanas con una terapia triple formada por TPV/PEG-IFN/RBV seguido de 12 semanas de terapia dual de PEG-IFN y RBV. Se consiguió una tasa de curación del 76.5% (26 de 34 pacientes), mientras que los 8 restantes experimentaron fracaso terapéutico. El único factor que diferenció a los pacientes que consiguieron una respuesta viral sostenida de los que no fue un polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en el gen IFNL3 (interferón lambda 3): este polimorfismo fue observado en el 15.4% de los pacientes que alcanzaron RVS, mientras que el porcentaje fue muy superior en el grupo de pacientes que no alcanzaron la RVS (62.5%). Posteriormente, se realizó secuenciación profunda de la región NS3 en todos los pacientes al inicio del tratamiento y 12 horas después de empezar la terapia. No se observaron diferencias significativas en la complejidad genética en ambos momentos; sin embargo, en el grupo de pacientes que alcanzó la RVS dicha complejidad genética tendió a disminuir, pero no en el grupo de casos de fracaso terapéutico. Se observó que los cambios en la complejidad viral estaban relacionados con el resultado final del tratamiento o con el estado del gen IFNL3 en cada paciente, de manera que un descenso temprano en la complejidad de las quasiespecies estaba ligado a una respuesta viral rápida. Finalmente, se realizaron análisis para determinar qué grupo de pretratamiento implicó la generación de variantes resistentes a TPV en los pacientes que no alcanzaron la RVS. Una mutación de resistencia apareció en 5 de los 8 (62.5%) pacientes que experimentaron fracaso terapéutico, y la resistencia a TPV se consideró resultado de una nueva mutación y no de mutaciones existentes desde el inicio del tratamiento. En este estudio se pone de manifiesto la relación entre la respuesta al tratamiento y los cambios en las quasiespecies del virus poco tiempo después del inicio del tratamiento.

En otro estudio (Werner et al., 2016), se evaluaron la eficacia, seguridad y predictores de RVS12 con diferentes combinaciones de SOF (SOF/PEG-IFN/RBV, SOF/RBV, SOF/SMV, SOF/DCV, SOF/LDV) o con el régimen 3D en 256 pacientes. Se obtuvo una tasa de curación general del 93.7%: 92% para SOF/DCV, 93% para SOF/SMV y SOF/PR, 94% para SOF/LDV y 100% para el régimen 3D. Concretamente, la tasa de curación de los pacientes con experiencia de tratamiento fue del 94%, en los pacientes con cirrosis hepática fue del 87%, del 82% en

pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 100/nl y del 88% en pacientes que habían sido trasplantados de hígado. En cuanto al genotipo, las tasas de curación se situaron entre el 90 y el 100%: 95% para los pacientes con GT1a, 93% para el GT1b, 90% para el GT3 y 100% para los GT 2, 4 y 6. Incluso se obtuvieron altas tasas de curación (88-95%) en aquellos subgrupos de pacientes considerados “difíciles de tratar” (pacientes que han sido trasplantados de hígado, pacientes con cirrosis hepática, pacientes de avanzada edad y pacientes con experiencia de tratamiento); sin embargo, las tasas de curación fueron notablemente inferiores en aquellos pacientes que presentaban un bajo recuento de plaquetas al inicio del estudio (inferior a 100/nl) y en aquellos que presentaban un valor superior o igual a 10 en la escala MELD al inicio del estudio (82% y 72%, respectivamente). En base a los resultados obtenidos en este estudio, se concluyó que entre los indicadores negativos de respuesta viral sostenida a la 12ª semana (RVS12) se encuentran: recuento de plaquetas inferior a 100/nl, valor superior o igual a 10 en la escala MELD y presencia de cirrosis hepática en el momento inicial del tratamiento. Las tasas de curación obtenidas en los pacientes con cirrosis hepática fueron notablemente inferiores a las observadas en los pacientes no cirróticos, especialmente en aquellos con hipertensión portal (recuento de plaquetas inferior a 100/nl) o con un valor igual o superior a 10 en la escala MELD. Por otro lado, los pacientes con GT3 obtuvieron tasas de curación notablemente inferiores que los pacientes con GT1 (80% vs. 98%, respectivamente). En todos los pacientes que sufrieron recidivas en este estudio se encontraron VAR en el momento de la misma, siendo especialmente frecuentes las mutaciones de la región NS5A. En base a lo obtenido, se recomienda evaluar las resistencias de forma individual para cada paciente que sufre fracaso terapéutico, con la finalidad de optimizar el futuro retratamiento. Aquellos pacientes con enfermedad hepática avanzada, hipertensión portal o con un valor superior o igual a 10 en la escala MELD, así como los pacientes que portan el GT3 del virus, presentan un mayor riesgo de experimentar fracaso terapéutico y de desarrollar variantes asociadas a la resistencia, cuando utilizan un régimen terapéutico basado en AAD.

En otro estudio (Salmon et al., 2018) se evaluaron los factores ligados al fracaso terapéutico y la frecuencia de VAR en pacientes coinfectados por VHC/VIH en tratamiento con AAD. De los 559 pacientes estudiados, se dieron 22 casos de fracaso terapéutico (3.9%), siendo la mayoría debidos a recaídas. Mediante secuenciación se detectaron mutaciones generadas durante el estudio en las regiones NS3, NS5A y NS5B en 10 de 14 pacientes. Las mutaciones más frecuentes detectadas en el momento del fracaso terapéutico en los pacientes que recibieron un inhibidor NS5A fueron Q30R/H, 30E, 58D y/o Y93C/N; por otro lado, en los pacientes que recibieron un inhibidor NS3 las mutaciones más frecuentes fueron 80K, 170T,

174N y 168V. Se detectaron VAR múltiples en 3 pacientes que habían sido tratados previamente con el tratamiento estándar y que estaban recibiendo tratamiento con inhibidores NS5A: dos NS3+NS5A y una NS3+NS5A+NS5B. Se observó que un recuento de plaquetas inferior a 100/nL (indicativo de insuficiencia hepática) estaba fuertemente asociado a una mayor probabilidad de fracaso terapéutico. Algunos casos de fracaso terapéutico también podrían explicarse en base a la falta de adherencia al tratamiento. En base a este estudio se ha confirmado una tasa muy baja de fracaso terapéutico con terapias basadas en AAD en pacientes coinfectados por VHC y VIH, así como el alto riesgo de generación de VAR en las regiones NS3 y NS5A en pacientes con fracaso terapéutico.

A pesar de que el uso de los AAD ha permitido conseguir un aumento significativo en las tasas de curación (90-95%) frente al régimen terapéutico estándar, el empleo de estos nuevos fármacos está ligado a un fracaso terapéutico del 10-15% que se debe mayormente a la presencia de VAR, las cuales conllevan una disminución en la eficacia de estos fármacos contra el virus. Estas variantes consisten principalmente en mutaciones producidas por sustituciones aminoacídicas en las proteínas diana sobre las que actúan los AAD (NS3/4A, NS5A y NS5B). El fracaso terapéutico a los AAD puede deberse también a otros factores asociados a una baja respuesta, tales como el grado de fibrosis, la respuesta a terapias previas, la carga viral o el genotipo causante de la infección. Por ello, tanto las recidivas/recaídas como el avance viral pueden ocurrir incluso en ausencia de VAR, así como tras el empleo de AAD de alta potencia antiviral (Jiménez-Pérez et al., 2016).

3.2. Detección de variantes asociadas a la resistencia

Ante el creciente número de casos de fracaso terapéutico debido al surgimiento de VAR a los AAD, causadas por la generación de sustituciones aminoacídicas que producen cambios conformacionales que interfieren en la interacción fármaco-diana, surge la necesidad de desarrollar herramientas que permitan analizar los cambios en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos del virus y así entender la resistencia antiviral. En base a ello, en un estudio (Salvatierra y Florez, 2016) se diseñó un sistema de información online llamado *Biomedical Mutation Analysis* (BMA), que permite detectar modificaciones en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos mediante secuenciación convencional (Sanger) y secuenciación de clonación a través de una interfaz gráfica. Este programa analiza de manera rápida, fácil y eficaz las mutaciones asociadas a la resistencia a los AAD, por lo que se trata de una herramienta útil en la selección del régimen terapéutico individualizado para cada paciente, así como en la evaluación y seguimiento de estas mutaciones durante el tratamiento antiviral, ayudando a evitar casos de fracaso terapéutico.

En otro estudio (Christiansen et al., 2017) se emplearon técnicas de secuenciación para determinar cuáles son las principales variantes de resistencia que afectan a la eficacia del tratamiento de la HCC con AAD. Se realizó una secuenciación completa del genoma (*Whole Genome Sequencing*, WGS) en 55 muestras HCV-positivas y se procedió a realizar un análisis de VAR a AAD en las 50 muestras válidas. Se encontraron sustituciones asociadas a la resistencia a los AAD en 31 de las 50 muestras; en 12 de esas 31 muestras se encontró una sola VAR, mientras que en las 19 restantes se encontraron varias. La VAR mayoritaria de la región NS3 fue Q80K, en la región NS5A las VAR dominantes fueron M28V y H58P, mientras que en la región NS5B se encontró fundamentalmente A421V y I585V.

En otro estudio (Vijgen et al., 2017), se evaluaron las mutaciones basales y generadas durante el tratamiento de 89 pacientes GT1 con un régimen basado en SMV, TMC647055/r con o sin JNJ-56914845 y con o sin RBV. En general, las mutaciones basales se encontraron con una baja frecuencia. La aparición de VAR durante el tratamiento se evaluó mediante secuenciación de población en los 22 pacientes que experimentaron fracaso terapéutico. En los 17 pacientes tratados con el régimen SMV/TMC647055, se observaron VAR hacia SMV asociadas a la región NS3 en las posiciones 80, 155, 156 y/o 168, entre ellas, R155K, mientras que se encontraron mutaciones en la posición 495 en la región NS5B que conferían resistencia a TMC647055, fundamentalmente P495L. Por otro lado, en los 5 pacientes tratados con el régimen de 3 AAD (SMV, TMC647055/r y JNJ-56914845), las VAR hacia SMV se generaron en las posiciones 80 o 155 de la región NS3, mientras que las generadas hacia JNJ-56914845 se detectaron en las posiciones 30 y/o 31 de la región NS5A; las VAR generadas hacia TMC647055 se observaron en 2 de 5 pacientes, siendo P495L en ambos pacientes. Se observó que las VAR generadas hacia SMV y TMC647055 se hicieron indetectables para la secuenciación de población en el momento de finalización del estudio en el 40% (8/20) y 62.5% (10/16) de los pacientes, respectivamente; no obstante, las mutaciones asociadas a la resistencia hacia JNJ-56914845 aún eran detectables al final del estudio en los 5 pacientes que habían sufrido fracaso terapéutico al régimen triple SMV/TMC647055/JNJ-56914845. En la mayoría de los pacientes en los que no se detectaron las mutaciones en las regiones NS3 y NS5B al final del tratamiento mediante secuenciación de población tampoco fueron detectadas por técnicas más sensibles, tales como la tecnología de secuenciación profunda Illumina.

El estudio de parámetros clínicos y virales previo al diseño del régimen terapéutico, entre ellos la evaluación de las resistencias genotípicas basales (*baseline genotypic resistance testing*, GRT), se postula como una gran ayuda en la decisión del tratamiento individualizado para cada paciente por parte de los especialistas, puesto que las resistencias en las regiones NS3 y, en mayor medida, NS5A, reducen notablemente las tasas de curación que podrían

lograrse con el uso de inhibidores NS3 y NS5A. En un estudio (Cento et al., 2017), se tomaron 131 pacientes en tratamiento con un régimen oral basado en AAD y fueron estudiadas sus resistencias basales de las regiones NS3, NS5A y NS5B mediante secuenciación de población estándar. Las mutaciones de resistencia en la región NS3 hacia se encontraron en el 19.1% de los pacientes, fundamentalmente la mutación Y56F hacia GZR en pacientes infectados por el genotipo GT1b (27.8%). Por otro lado, las mutaciones asociadas a la región NS5A se detectaron en el 15.3% de los pacientes, siendo las más frecuentes Y93H en pacientes con GT1b (8.3%) y en pacientes con GT3a (12.0%), y F28C en pacientes con GT2c (18.2%). Por último, sólo se detectaron mutaciones asociadas a la región NS5B en el 7.7% de los pacientes, la mayoría de GT1b, y en ningún caso se detectó la mutación S282T de resistencia a sofosbuvir. En función de los resultados obtenidos tras la evaluación de resistencias genotípicas basales, así como de otros parámetros, como son el genotipo y subtipo del virus, estado del hígado y experiencias previas de tratamiento, se diseñaron regímenes terapéuticos individualizados para cada paciente que consiguieron obtener tasas de curación del 100% (130 de 130), incluso en aquellos pacientes en los que no se emplearon recomendaciones de tratamiento consensuadas a nivel internacional. La evaluación del perfil de resistencias del virus puede ser útil para la personalización del régimen terapéutico, llevando a una alta probabilidad de respuesta por parte del paciente; asimismo, un perfil escaso de mutaciones basales podría justificar la simplificación del tratamiento.

En un estudio (Minosse et al., 2018) se evaluó la eficacia de los AAD en pacientes con VHC GT4 en tratamiento con estos fármacos, así como las variantes asociadas a la resistencia a los mismos. Se realizó secuenciación Sanger de las regiones NS5A y NS5B en todas las muestras disponibles y pirosecuenciación ultraprofunda (*ultradeep pyrosequencing*, UDPS) de dichas regiones sólo en las muestras de aquellos pacientes que habían experimentado fracaso terapéutico. La tasa de curación general de los pacientes fue del 96% (48/50 pacientes), produciéndose recidivas sólo en 2 pacientes. Tras 4 semanas de tratamiento, el 40% de los pacientes (20/50) mostraron ARN viral indetectable, mientras que al finalizar el tratamiento todos los pacientes mostraron ARN viral indetectable o a un nivel inferior del límite de cuantificación. Tras la secuenciación Sanger de las muestras, no se observaron VAR clínicamente relevantes; concretamente, en las muestras de los pacientes que habían sufrido fracaso terapéutico se observó la aparición de la variante asociada a la resistencia más frecuente de la región NS5A, la mutación Y93H/S, en uno de los pacientes, mientras que en el otro se observaron las mutaciones L28F (región NS5A) y L204F (región NS5B), tanto a las 8 semanas como a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (PTWK8 y PTWK12, *8 weeks and 12 weeks post the end of treatment*). Adicionalmente, dichas muestras fueron analizadas

mediante pirosecuenciación ultra-profunda (UDPS), tanto al inicio del estudio (T0) como a las 8 (T1) y a las 12 semanas (T2) de finalizar el tratamiento. La región NS5A sólo fue estudiada en el paciente 1: la mutación Y93H no estaba en el momento T0, apareció en el momento T1 y persistió en el momento T2 como la mutación mayoritaria; también se observó la aparición de las mutaciones Y93S, L28V, T56I, entre otras, a lo largo del estudio; al inicio del tratamiento se detectó la presencia de la mutación I101T, cuya prevalencia aumentó durante el tratamiento. En cuanto a la región NS5B, en ambos pacientes se observó la presencia de la mutación N142S en los tres momentos estudiados; por otro lado, la prevalencia de la mutación L204F aumentó desde el inicio del tratamiento hasta el momento T2 en gran medida (desde 1.5% hasta 91.6%); se observaron también mutaciones al inicio del tratamiento en ambos pacientes en las posiciones 231, 270 y 276 que permanecieron estables a las 8 y 12 semanas después de finalizar el tratamiento. Los resultados obtenidos avalan la importancia de la técnica UDPS en el análisis de la variabilidad de las quasiespecies y en la búsqueda de nuevas sustituciones potencialmente asociadas al fracaso terapéutico en pacientes con GT4.

En otro estudio (Kaneko et al., 2018) se evaluó la eficacia de los AAD en 177 pacientes en tratamiento con estos fármacos y se realizó un análisis de resistencias mediante secuenciación directa en pacientes con GT1 tratados con regímenes de AAD libres de IFN. De los 177 pacientes estudiados, 16 pacientes con GT1 fueron tratados con TPV o SMV con PEG-IFN y RBV, y 119 fueron tratados con regímenes de AAD libres de IFN (DCV/ASV, LDV/SOF, OBV/PTV/r); por otro lado, los 42 pacientes con GT2 fueron tratados con la combinación SOF/RBV. La tasa de curación RVS12 fue del 94.4% (167 de 177 pacientes). De los 42 pacientes tratados con DCV/ASV, 7 no consiguieron alcanzar la RVS, mientras que de los 66 pacientes tratados con LDV/SOF, 2 tuvieron recaídas y 2 tuvieron RAM severas (hemorragias cerebrales). Las VAR correspondientes a la región NS5A fueron analizadas en 82 pacientes con regímenes libres de IFN. Se observó una tasa de fracaso terapéutico muy baja en pacientes con GT1 y VAR basales en Y93 o L31 (región NS5A) que recibieron las combinaciones DCV/ASV u OBV/PTV/r. A pesar de la alta eficacia de estos regímenes terapéuticos, es importante tener en cuenta las mutaciones generadas en la región NS5A porque algunos fármacos (en especial la combinación LDV/SOF) pueden causar efectos adversos de índole cardiovascular.

La detección de las VAR suele llevarse a cabo a través de técnicas de secuenciación poblacional, que presentan una sensibilidad del 20%; si es necesaria una sensibilidad superior, se emplean otras técnicas, tales como la secuenciación clonal y la secuenciación profunda. En general, los inhibidores NS3/4A comercializados actualmente presentan una baja barrera genética a la resistencia e importantes resistencias cruzadas entre ellos, a excepción de GZR, que es un inhibidor NS3 de segunda generación con alta barrera a la resistencia. La resistencia

a este grupo de fármacos se debe a sustituciones en puntos clave de la proteína diana (por ejemplo, las posiciones Arg 155, Ala 156, Asp 168). Estas variantes normalmente presentan una baja capacidad de replicación, por ello su probabilidad de detección es baja. Mientras los inhibidores NS5A de primera generación (DCV, LDV, OBV) presentan una baja barrera a la resistencia y resistencias cruzadas importantes, los de segunda generación (ej.: EBV) han demostrado tener una barrera genética a la resistencia superior; las mutaciones de resistencia más comunes a estos fármacos son las sustituciones aminoacídicas en Met 28, Gln 30, Leu 31, Pro 32 y Tyr 93, y se presentan con una frecuencia entre el 0'3% y el 2'8%, persistiendo durante 1-2 años en el 85% de los pacientes que experimentan fracaso terapéutico. SOF (inhibidor NS5B análogo de nucleósido) ha mostrado una alta barrera a la resistencia en todos los ensayos clínicos, tanto en forma de monoterapia como en combinación con otros AAD. Aun así, se han identificado ciertas sustituciones asociadas a resistencias a este grupo de fármacos: S282T/G/C/R, M289L, I293L, C316N, V321A, I434M, L159F/L320F, T179A. La presencia natural de variantes asociadas a la resistencia a SOF no se ha detectado probablemente porque la mutación S282T presenta una marcada pérdida en la capacidad de replicación, lo que explicaría también que durante el tratamiento con este fármaco no se produzca avance viral. Los pacientes que presentan recidivas tras el tratamiento con SOF que portan la mutación S282T la suelen eliminar rápidamente unas semanas tras finalizar el tratamiento. Por otro lado, DSV (inhibidor NS5B no análogo de nucleósido) presenta una baja barrera a la resistencia; la existencia natural de variantes asociadas a la resistencia a este fármaco ocurre con una frecuencia del 0'2-3'1% en pacientes con GT1 (Jiménez-Pérez et al., 2016).

3.3. Implicaciones clínicas de la resistencia a los AAD

Hoffmann et al. (2015) evaluaron la presencia de VAR a los inhibidores de la proteasa NS3 basales y 4 semanas después de instaurar la triple terapia con TPV, en pacientes no tratados previamente con genotipo 1a y 1b. En todos los pacientes se detectó al menos una mutación en la región NS3, siendo la mayoría detectadas en un solo paciente; pocas mutaciones mostraron una prevalencia elevada. Por otra parte, sólo el 4.8% de las mutaciones en los pacientes con genotipo 1a y el 13.5% de las mutaciones encontradas en los pacientes con genotipo 1b persistieron a las 4 semanas tras comenzar el tratamiento, por lo que se observó una falta de correspondencia entre las mutaciones basales y las generadas durante la terapia triple. Por ello, se concluyó que las VAR basales no son indicadores fiables de las mutaciones que pueden generarse durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa.

Los datos acerca de la prevalencia de mutaciones basales en pacientes con VHC genotipo 6a son escasos. En un estudio (Li et al., 2017) se amplificaron las regiones NS3, NS5A

y NS5B de 95 pacientes infectados por este genotipo con el objetivo de detectar los polimorfismos basales. Tras la secuenciación de dichas regiones, se detectaron en la región NS3/4A las mutaciones Q80K (95.5%) y D168E (2.3%); en la región NS5A, las mutaciones Q30R (93.2%), L31M (4.6%) y H58P (6.8%); por último, en la región NS5B, las mutaciones A15G (2.3%), S96T (1.1%) y S282T (20.7%). En base a estos resultados, se confirmó la elevada prevalencia de VAR basales a las tres clases de antivirales de acción directa en pacientes con GT6 sin experiencia de tratamiento incluyendo mutaciones asociadas a la resistencia a simeprevir, PTV, DCV, ledipasvir y SOF.

El PEG-IFN puede mejorar la respuesta inmune ante el virus de la hepatitis C; ante esto, algunas variantes virales pueden diversificarse aún más para evadir la respuesta inmune del hospedador. Por otro lado, la ribavirina presenta actividad mutagénica, provocando la acumulación de mutaciones durante el proceso de replicación. Por ello, se podría pensar que algunas VAR a AAD podrían generarse durante el tratamiento con P/R (PEG-IFN/RBV). En un estudio (Chen et al., 2017) se evaluó la frecuencia de VAR clínicamente relevantes (aquellas que están asociadas al fracaso terapéutico con AAD) tras el fracaso terapéutico con P/R en pacientes con GT1a. Para ello, se comparó la frecuencia de VAR en dos grupos de pacientes: grupo pre-IFN y grupo post-IFN. La prevalencia general de VAR clínicamente relevantes fue elevada (54.31%), siendo superior en la región NS3 (principalmente polimorfismos en Q80), seguida de la región NS5A (I170) y NS3+NS5A; no obstante, no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos de pacientes. Se encontraron VAR clínicamente relevantes en la región NS5B (S556) y NS3+NS5B con muy baja frecuencia (inferior al 1%), y no se encontraron VAR clínicamente relevantes en las regiones NS5A+NS5B y NS3+NS5A+NS5B. Según los resultados obtenidos, el tratamiento previo y fracaso terapéutico al régimen P/R no está asociado al aumento de VAR a los AAD que existen de manera natural en los pacientes con GT1a.

Un estudio (Malta et al., 2017) evaluó, mediante secuenciación Sanger, la frecuencia de VAR basales en la región NS5A en 257 pacientes brasileños infectados por el virus de la hepatitis C (VHC), en mono infección (156 pacientes) y en coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (101 pacientes), sin experiencia de tratamiento con AAD. Se observó una frecuencia del 14.6% en pacientes con GT1a (M28V y Q30H/R), 6.0% en pacientes con GT1b (L31F/V y Y93H) y del 22.6% en pacientes con GT3a. En pacientes coinfectados con VHC/VIH, la frecuencia de VAR en pacientes con GT1a fue del 3.9% (M28T y Q30H/R) y del 11.1% en pacientes con GT1b (Y93H), mientras que no se encontraron mutaciones en las secuencias de los pacientes con GT3a. En base a los resultados obtenidos, se concluyó que las

VAR aparecen de manera natural tanto en los pacientes infectados por el VHC como en los coinfectados con VHC/VIH, no tratados previamente con AAD.

En otro estudio (Yoshida et al., 2017), se evaluó la evolución de las VAR a largo plazo en 20 pacientes con fracaso terapéutico a SMV/PEG-IFN/RBV y en 25 pacientes con fracaso terapéutico a DCV/asunaprevir (ASV). Durante el seguimiento post-tratamiento, se demostró que las VAR en la región NS3/4A revirtieron en un año en 9 de 16 pacientes tratados con SMV/PEG-IFN/RBV y en 6 de 15 pacientes tratados con DCV/ASV; no obstante, las mutaciones en la región NS3/4A persistieron en los 13 pacientes que no alcanzaron la respuesta viral sostenida durante un año tras el fracaso terapéutico. Se llegó a la conclusión de que la fibrosis hepática avanzada impide la reversión de las mutaciones, ya que se observó que la persistencia de éstas estaba asociada a un bajo recuento de plaquetas, bajo tiempo de protrombina y altos niveles de albúmina y de bilirrubina. Por otro lado, las mutaciones de resistencia a los inhibidores NS5A persistieron durante años (y quizás de manera irreversible) tras el fracaso terapéutico, ya sea porque dichas mutaciones presentan una alta aptitud o porque no tengan la posibilidad de revertir por causas genéticas. Por ello, se considera necesario monitorizar a largo plazo las variantes asociadas a resistencia generadas tras el fracaso terapéutico a AAD.

En otro estudio (Kileng et al., 2018) se evaluó la influencia de las mutaciones basales clínicamente relevantes (Q80K y R155K) de la región NS3 en la eficacia del tratamiento de pacientes con o sin resistencias generadas tras el tratamiento con AAD. 92 pacientes fueron divididos en dos grupos: grupo intervención, que recibió un tratamiento basado en las resistencias, y grupo control, que recibió un tratamiento basado en las guías nacionales. La prevalencia general de los polimorfismos basales Q80K y R155K fue del 7.1% y del 5.2% respectivamente. Por otro lado, se detectaron 3 pacientes con mutaciones basales en la región NS5A: 2 en el grupo intervención (M28T y Y93H), y uno en el grupo control (M28A + Q30R). Las tasas de curación fueron de 97.8% para el grupo intervención y del 93.1% para el grupo control; se observó un aumento de la tasa de curación en el grupo intervención en los pacientes cirróticos respecto al grupo control (97.5% frente a 83.3%). En el grupo intervención, todos los pacientes con polimorfismos basales Q80K y R155K fueron tratados con éxito con un régimen que contenía un inhibidor NS5A, mientras que en el grupo control la tasa de curación fue del 89% para los pacientes con mutación Q80K y del 75% para los pacientes con la mutación R155K. Por otro lado, todos los pacientes del grupo intervención que tenían mutaciones basales en la región NS5A fueron tratados con éxito, mientras que en el grupo control tres pacientes mostraron fracaso terapéutico con LDV/SOF. En total, 9 pacientes tuvieron fracaso terapéutico por recidivas; en 3 de estos pacientes se detectaron las

mutaciones basales Q80K, R155K y Q30R, una en cada uno. Tras el análisis de resistencias basales de la región NS3 y NS5A, se concluyó que éstas no influían en el resultado final del tratamiento, por no observarse diferencias significativas en ambos grupos, y se estableció la cirrosis hepática como el principal indicador de fracaso terapéutico. El tratamiento personalizado en base a las resistencias tras el análisis de las mismas podría permitir el diseño de combinaciones más costo-efectivas.

A pesar de que el uso de AAD permite obtener tasas de curación elevadas en pacientes infectados por el VHC con enfermedad renal crónica en hemodiálisis y en receptores de trasplante de riñón, la generación de VAR puede propiciar el fracaso terapéutico con estos fármacos en estos pacientes. En un estudio (Tavares et al., 2018) se evaluó la prevalencia de VAR a AAD en 37 pacientes en hemodiálisis y en 39 receptores de trasplante de riñón, siendo la prevalencia general del 38.2%; sin embargo, sólo el 5.3% de los pacientes mostró mutaciones en más de una región. La prevalencia de las mutaciones fue del 17.8% en la región NS3, del 21.9% en la región NS5A y del 8.4% en la región NS5B, y concretamente la mutación Q80K fue detectada en el 1.5% de los pacientes. En resumen, la prevalencia de VAR fue elevada en general, pero el polimorfismo Q80K se detectó en una frecuencia muy baja. Las VAR asociadas a las regiones NS3 y NS5A predominaron en los pacientes con GT1a: en la región NS3, se encontraron las mutaciones V55A, Q80K, I170L, T54S y S122N, y en la región NS5A se detectaron las mutaciones Q30H, Q30L, L31M, H58P y H58R. Por otra parte, las mutaciones asociadas a la región NS5B sólo se detectaron en pacientes con GT1b: en la región NS3A, se detectaron las mutaciones V55A, V36L, y M175L; en la región NS5A las mutaciones L31M, P58R, P58S y P58S+Y93F; en la región NS5B, las mutaciones C316N y L159F+C316N. La mayoría de las VAR no estaban asociadas a una importante resistencia a los AAD, por ello, se considera que la respuesta al tratamiento está favorecida en este grupo de pacientes.

La utilización de una combinación a dosis fija de glecaprevir y pibrentasvir (GLE/PIB) durante 12 semanas ha mostrado una actividad pangenotípica con una alta tasa de curación en los estudios CERTAIN-1 y CERTAIN-2, realizados en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, con una tasa de fracaso terapéutico muy reducida (1.2%). Al analizar los polimorfismos basales en las regiones NS3 y NS5A en los pacientes sin experiencia de tratamiento con AAD (Krishnan et al., 2018), en pacientes con genotipo 1b se observaron polimorfismos en las posiciones 56 o 80 en la región NS3, fundamentalmente Q80L, mientras que en la región NSA destacó la mutación Y93H. En cuanto al genotipo 2, se detectaron polimorfismos basales en la región NS3 en el 6.3% de los pacientes; respecto a la región NS5A, en el subtipo 2a se detectó el polimorfismo M31 en el 92.3% de los pacientes, mientras que en el subtipo 2b se detectaron los polimorfismos L28F (16.2%) y M31 (83.8%). En pacientes con

genotipo 3a, se detectaron las mutaciones A166S/T, A30K y Y93H. Por otro lado, en los pacientes con experiencia de tratamiento con AAD se observó una mayor prevalencia de polimorfismos basales en las posiciones 80 y 168 de la región NS3 y en las posiciones 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 y 93 en la región NS5A, en comparación con los pacientes sin experiencia de tratamiento con AAD. A pesar de esto, los polimorfismos basales no afectaron a las tasas de curación en los pacientes con genotipos 1 y 2, ya que ninguno de ellos experimentó fracaso terapéutico. Dos pacientes con genotipo 3 no consiguieron alcanzar la RVS, sin embargo, dado el número limitado de pacientes de este genotipo implicados en el estudio no se pudo afirmar si los polimorfismos basales impidieron alcanzar la RVS. En base a los datos obtenidos, este régimen terapéutico permite diseñar un tratamiento sin la necesidad de evaluar las resistencias o determinar el subtipo del virus en pacientes sin experiencia de tratamiento con AAD en los genotipos 1 y 2.

Aún no está del todo determinado el impacto real de las mutaciones presentes de manera natural en pacientes sin experiencia de tratamiento (mutaciones basales), así como el impacto de las mutaciones generadas durante el tratamiento con AAD. No se detectan VARs en todos los pacientes con fracaso terapéutico: se detectan prácticamente en todos los pacientes que experimentan avance viral, sin embargo, la frecuencia de detección de VAR en pacientes que experimentan recidivas es del 53-91%, en función del régimen terapéutico, del AAD empleado y de la duración del tratamiento. En muchos casos, la falta de detección de estas variantes se debe a la baja sensibilidad de la técnica de secuenciación empleada, la baja frecuencia de cepas con VAR, la baja capacidad de replicación de las mismas o la desaparición rápida de las mutaciones (en general, la reversión de la cepa resistente a la cepa original sucede muy rápidamente). Diversos estudios han demostrado la existencia previa de variantes de resistencia a los AAD en pacientes que no habían sido tratados previamente con estos fármacos. En general, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a las VAR entre pacientes que han respondido a terapias anteriores y pacientes no respondedores. (Jiménez-Pérez et al., 2016)

4. MANEJO DEL FRACASO TERAPÉUTICO A LOS AAD:

Para este apartado, la información acerca de los estudios sobre la eficacia y la resistencia de los AAD queda recogida en las tablas 3 y 4.

En un estudio (Pol et al., 2015) se evaluó la eficacia de la combinación SOF/PEG-IFN/RBV durante 12 semanas como retratamiento en 80 pacientes con genotipo 1 que no han alcanzado la RVS con terapias previas basadas en AAD. 36 pacientes (45%) habían recibido ya dos o más tratamientos para el virus de la hepatitis C, y 74 (93%) presentaban al menos una

VAR basal. La tasa general de curación fue del 79% (63 de 80 pacientes), y la presencia de VAR basales no se asoció al fracaso terapéutico. En base a este estudio, se concluyó que este régimen terapéutico es efectivo en pacientes que no han conseguido alcanzar la RVS en tratamientos previos basados en AAD combinados con PEG-IFN y RBV.

Las opciones de retratamiento para aquellos pacientes que han experimentado fracaso terapéutico con regímenes basados en AAD son limitadas, fundamentalmente en aquellos pacientes que presentan resistencias a los inhibidores NS5A. Se necesitan tratamientos con alta barrera a la resistencia que sean útiles contra las variantes resistentes del virus contra los inhibidores NS5A, para poder aumentar las opciones de retratamiento en aquellos pacientes que hayan sufrido fracaso terapéutico a estos fármacos. En el estudio MAGELLAN-1 (Poordad et al., 2017), se evaluó la eficacia de la combinación glecaprevir/pibrentasvir con o sin ribavirina (GLE/PIB ± RBV) en pacientes infectados con GT1 que habían experimentado fracaso terapéutico a tratamientos basados en AAD. Se crearon tres grupos de tratamiento: 200 mg GLE + 80 mg PIB (grupo A), 300 mg GLE + 120 mg PIB + 800 mg RBV (grupo B) y 300 mg GLE + 120 mg PIB sin RBV (grupo C), obteniéndose tasas de curación del 100%, 95% y 86%, respectivamente. Por ello, se concluyó que esta combinación es altamente eficaz en pacientes con hepatitis C crónica por genotipo 1 que han sufrido fracaso terapéutico a terapias previas basadas en agentes de acción directa, así como que se podía prescindir de RBV, ya que su adición al régimen terapéutico no mejoraba la eficacia del mismo.

Otro estudio (Akuta et al., 2019) sometió a 20 pacientes a un tratamiento con la combinación GLE/PIB durante 12 semanas. La tasa de curación global fue del 100%; todos alcanzaron la RVS12 independientemente de los previos fracasos terapéuticos y del estadio de la fibrosis hepática. Las mutaciones basales en las regiones NS3 (posición 168), NS5A (posiciones 31 y 93) y NS5B (posición 282) tampoco afectaron a la RVS12. Asimismo, se analizó la evolución de las VAR en la región NS5A en 5 de los pacientes infectados con GT1b que habían recibido esta misma combinación previamente; en todos, excepto en uno de ellos, se detectó una doble mutación en las posiciones 31 y 33. Al comienzo del tratamiento, los 5 pacientes mostraron mutaciones en la posición 93 de la región NS5A; sin embargo, todos consiguieron la RVS12, independientemente de la aparición de mutaciones en la región NS5A. En base a los resultados obtenidos de este estudio, se considera que la combinación G/P constituye una potencial terapia de rescate para pacientes que han sufrido fracaso terapéutico a regímenes basados en AAD, independientemente del número de tratamientos previos, la respuesta a estos o el estadio de la fibrosis.

En otro estudio (Izumi et al., 2018) se evaluó el uso de 12 o 24 semanas de tratamiento con SOF/VEL con RBV en 117 pacientes japoneses con genotipos 1 y 2 como terapia de rescate

tras el fracaso terapéutico previo a AAD. En general, las tasas de RVS fueron superiores con 24 semanas de tratamiento frente a 12 semanas. Entre los pacientes con GT1, las tasas de curación fueron del 85% con 12 semanas de tratamiento y del 98% con 24, mientras que para el GT2, las tasas fueron del 70% y del 92%, respectivamente. Las diferencias entre ambos grupos de tratamiento fueron significativas estadísticamente. 11 pacientes recayeron, 9 de ellos del grupo de 12 semanas. En cuanto al análisis de resistencias, la prevalencia de mutaciones basales fue elevada y similar en ambos grupos de tratamiento, independientemente del genotipo de los pacientes: el 96% de los pacientes del grupo de 12 semanas y el 93% del grupo de 24 semanas presentaba mutaciones de resistencia en NS5A basales. En aquellos pacientes que presentaban mutaciones basales en NS5A, la tasa de curación fue del 85% en el grupo de 12 semanas y del 96% en el grupo de 24 semanas de tratamiento. 7 pacientes presentaron mutaciones basales en NS5B, pero la tasa de curación fue del 100% en ambos grupos de tratamiento. Gracias a este estudio se ha demostrado que el régimen SOF/VEL + RBV es altamente efectivo en pacientes con hepatitis C crónica por GT1 o 2 que previamente han experimentado fracaso terapéutico a agentes de acción directa, por ello, se considera una opción de terapia de rescate para pacientes con opciones limitadas. La alta tasa de curación (97%) en los pacientes del estudio pertenecientes al grupo de 24 semanas demuestra que la adición de RBV y la extensión de la duración del tratamiento aumentan la efectividad de SOF/VEL en pacientes con experiencia de tratamiento infectados con un virus de alta resistencia. Además, la presencia de mutaciones de resistencia basales no afectó a los resultados del tratamiento.

Con la finalidad de encontrar la estrategia óptima para el retratamiento de pacientes con VHC genotipo 1 que no consiguieron obtener la RVS en regímenes previos basados en AAD, en un estudio (Lawitz et al., 2017) se evaluó la eficacia de la combinación SOF/VEL/VOX (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), con o sin ribavirina, durante 12 semanas. La tasa de curación fue del 100% en los pacientes que no recibieron ribavirina (24 de 24) y del 96% en aquellos que sí la recibieron (24 de 25). La RVS fue alcanzada por todos los pacientes que no presentaban VAR basales (13 de 13) y por el 97% de los pacientes que sí las mostraron (34 de 35). Por ello, se concluyó que la presencia de VAR basales en la región NS5A aumentaba la probabilidad de fracaso terapéutico. En base a los resultados obtenidos, se concluyó que este régimen terapéutico presenta una alta eficacia en pacientes con GT1 con experiencia de tratamiento con AAD.

Actualmente, el tratamiento estándar de la HCC es una combinación oral de AAD; el fracaso terapéutico a los regímenes basados en AAD normalmente se debe a recaídas o recidivas, aunque también puede darse por casos de avance viral. Aquellos pacientes que

presentan sustituciones o variantes asociadas a resistencias (VAR, o en inglés, RASs, *Resistant Associated Substitutions*) podrían no beneficiarse del tratamiento, y además presentan un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Estas variantes permanecerán durante más o menos tiempo en función del fármaco utilizado: por un lado, las VAR asociadas a los inhibidores NS3/4A normalmente desaparecen de manera gradual unos meses después de la finalización del tratamiento, sin embargo, las variantes resistentes de la región NS5A suelen persistir durante más de 2 años y por ello influyen en la selección y eficacia de posibles tratamientos futuros. La mejor estrategia de prevención de la aparición de estas variantes resistentes consiste en la eliminación del virus durante el primer tratamiento, usando para ello antivirales de acción directa de potencia elevada y con altas barreras a la resistencia. Si la terapia basada en AAD no impide la replicación viral de manera completa, se producen cepas con baja susceptibilidad a estos fármacos, que dan lugar a casos de fracaso terapéutico (Buti y Esteban, 2016).

La Guía AEEH de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C (Calleja et al., 2018) dicta una serie de recomendaciones para el retratamiento de pacientes con fracaso terapéutico a AAD:

- Conocer el perfil de resistencias del paciente antes de instaurar un régimen terapéutico es recomendable pero no imprescindible.
- La combinación SOF/VEL/VOX durante 12 semanas está recomendada como terapia de rescate en todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada que han experimentado fracaso terapéutico a AAD, independientemente del tipo de tratamiento o del genotipo.
- En pacientes con cirrosis descompensada se puede utilizar la combinación SOF/VEL con ribavirina durante 24 semanas.
- La combinación SOF/GLE/PIB debe ser reservada para casos excepcionales, por ejemplo, en pacientes que fallen a la combinación SOF/VEL/VOX o a GLE/PIB.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos, podemos concluir lo siguiente:

- 1º. En cuanto a eficacia, el desarrollo clínico de los AAD ha implicado un impacto importante en la historia natural de la hepatitis C crónica, ya que su uso permite lograr tasas de curación óptimas en prácticamente todos los pacientes (incluidos los mayores de 65 años, pacientes con genotipo 3, pacientes con cirrosis descompensada, individuos coinfectados con VIH, poblaciones marginadas, entre otros).
- 2º. Algunas combinaciones de AAD (p.ej.: GLE/PIB y SOF/VEL/VOX) han mostrado una alta eficacia como terapia de rescate en pacientes con fracaso terapéutico a tratamientos previos.
- 3º. En cuanto a resistencias, se ha observado que de manera general existen VAR basales, tanto en los pacientes sin experiencia de tratamiento como en los que han presentado fracaso terapéutico con estos fármacos o con la combinación PEG-IFN/RBV, anterior terapia estándar de esta enfermedad.
- 4º. Durante el tratamiento con AAD la prevalencia de estas mutaciones basales tiende a aumentar, o bien se generan otras, y ambos tipos de mutaciones pueden comprometer el éxito terapéutico de los AAD.
- 5º. En este sentido, el futuro del tratamiento farmacológico de la HCC está en manos del desarrollo de nuevas líneas de investigación acerca del diseño de regímenes terapéuticos personalizados que permitan obtener tasas de curación óptimas, del avance en la creación de herramientas que permitan analizar de forma rápida las modificaciones en la secuencia del genoma del virus y del progreso en la comercialización de nuevos AAD que presenten una importante barrera genética a la resistencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T et al. Favorable efficacy of glecaprevir plus pibrentasvir as salvage therapy for HCV failures to prior direct-acting-antivirals regimens. *J. Med. Virol.* 2019; 91(1): 102-106.
- AASLD-IDSAs (American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America) HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(10): 1477-1492.
- Bachofner JA, Valli PV, Bergamin I, Kröger A, Künzler P, Baserga A et al. Excellent outcome of direct antiviral treatment for chronic hepatitis C in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148(3-4): w14560.
- Buti M, Esteban R. Management of direct antiviral agent failures. *Clin Mol Hepatol.* 2016; 22(4): 432-438.
- Calleja JL, Macias J, Fornis X, Garcia F, Berenguer M, Garcia M et al. Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41(9): 597-608.
- Cento V, Aragri M, Teti E, Polilli E, Bertoli A, Foroghi L et al. Optimal cure rate by personalized HCV regimens in real-life: a proof-of-concept study. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(12): 3420-3424.
- Chen Z, Pang X, Li Z, Ren H, Hu P. Pegylated-interferon plus ribavirin treatment does not alter the prevalence of resistance-associated substitutions to direct-acting antivirals in HCV genotype 1a patients. *Infect Drug Resist.* 2017; 10: 275-281.
- Christiansen MT, Hullegie SJ, Schutten M, Einer-Jensen K, Tutill HJ, Breuer J et al. Use of whole genome sequencing in the Dutch acute HCV in HIV study. Focus on transmitted antiviral resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(2): 123.e1-123.e4.
- Elsevier. Scopus [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.scopus.com/>
- Eltahla AA, Luciani F, White PA, Lloyd AR, Bull RA. Inhibitors of the Hepatitis C Virus Polymerase; Mode of Action and Resistance. *Viruses.* 2015; 7(10): 5206-24.
- EASL (European Association for the Study of the Liver). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69(2): 461-511.
- Gogela NA, Lin MV, Wisocky JL, Chung RT. Enhancing our understanding of current therapies for hepatitis C virus (HCV). *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015; 12(1): 68-78.

- González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4): 1421-32.
- Hayes CN, Chayama K. Emerging treatments for chronic hepatitis C. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114(3):204-15.
- Hoffmann L, Faffe DS, Lima JFC, Capitanio TA, Cabral BCA, Ürményi TP et al. No correspondence between resistance mutations in the HCV-NS3 protease at baseline and early telaprevir-based triple therapy. *BBA Clin.* 2015; 3: 146-151.
- Izumi N, Takehara T, Chayama K, Yatsunami H, Takaguchi K, Ide T et al. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. *Hepatol Int.* 2018; 12(4): 356-367.
- Jiménez-Pérez M, González-Grande R, España P, Pinazo I, de la Cruz J, Olmedo R. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(29): 6573-81.
- Kaneko R, Nakazaki N, Omori R, Yano Y, Ogawa M, Sato Y. Efficacy of direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C: A single hospital experience. *World J Hepatol.* 2018; 10(1): 88-94.
- Kileng H, Kjellin M, Akaberi D, Bergfors A, Duberg A, Wesslén L et al. Personalized treatment of hepatitis C genotype 1a in Norway and Sweden 2014-2016: a study of treatment outcome in patients with or without resistance-based DAA-therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(10-11): 1347-1353.
- Kim DY, Ahn SH, Han KH. Emerging therapies for hepatitis C. *Gut Liver.* 2014; 8(5): 471-9.
- Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, Beyer J, Reisch T, Dekhtyar T et al. Integrated resistance analysis of CERTAIN-1 and CERTAIN-2 studies in hepatitis C virus-infected patients receiving glecaprevir and pibrentasvir in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(2): e02217-17.
- Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H et al. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology.* 2017; 65(6): 1803-1809.
- Li Z, Liu Y, Zhang Y, Shao X, Luo Q, Guo X et al. Naturally Occurring Resistance-Associated-Variants to Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Agents in Treatment-Naive HCV Genotype-1a Infected Patients. *BioMed Res. Int.* 2017; 2017: 9849823.
- Malta F, Gaspareto KV, Lisboa-Neto G, Carrilho FJ, Mendes-Correa MC, Pinho JRR. Prevalence of naturally occurring NS5A resistance-associated substitutions in patients

- infected with hepatitis C virus subtype 1a, 1b and 3a co-infected or not HIV in Brazil. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 716.
- Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med.* 2017; 18(4): 284-291.
 - Minosse C, Selleri M, Giombini E, Bartolini B, Capobianchi MR, Cerilli S et al. Clinical and virological properties of hepatitis C virus genotype 4 infection in patients treated with different direct-acting antiviral agents. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 2117-2127.
 - National Center of Biotechnology Information. PubMed [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
 - Noell BC, Besur SV, deLemos AS. Changing the face of hepatitis C management – the design and development of sofosbuvir. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 2367-74.
 - OMS (Organización Mundial de la Salud). Hepatitis C. 2018 [en línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
 - Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, Gane EJ, Liu L, Mo H et al. Sofosbuvir Plus Pegylated Interferon and Ribavirin in Patients With Genotype-1 Hepatitis C Virus in Whom Previous Therapy With Direct-Acting Antivirals Has Failed. *Hepatology.* 2015; 62(1): 129-134.
 - 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.* 2017; 66(2): 389-397.
 - Roche B, Coilly A, Roque-Afonso AM, Samuel D. Interferon-free hepatitis C treatment before and after liver transplantation: The role of HCV drug resistance. *Viruses.* 2015; 7(9): 5155-68.
 - Salmon D, Trimoulet P, Gilbert C, Solas C, Lafourcade E, Chas J et al. Factors associated with DAA virological treatment failure and resistance-associated substitutions description in HIV-HCV coinfecting patients. *World J Hepatol.* 2018; 10(11): 856-866.
 - Salvatierra K, Florez H. Biomedical Mutation Analysis (BMA): A software tool for analyzing mutations associated with antiviral resistance [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Res.* 2016; 5: 1141.
 - Sato M, Maekawa S, Komatsu N, Tatsumi A, Miura M, Muraoka M et al. Deep sequencing and phylogenetic analysis of variants resistant to interferon-based protease inhibitor therapy in chronic hepatitis induced by genotype 1b hepatitis C virus. *J Virol.* 2015; 89(11): 6105-6116.

- Tavares RCF, de Castro AC, Feldner A, Pinho JRR, Malta F, Filho RJC et al. Prevalence of resistance-associated substitutions to direct-acting antiviral agents in hemodialysis and renal transplant patients infected with hepatitis C virus. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 1993-2000.
- Trifan A, Stanciu C, Gheorghe L, Iacob S, Curescu M, Cijevschi Prelipcean C et al. Efficacy and safety of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir and dasabuvir with RBV for the treatment of HCV genotype 1b compensated cirrosis in patients aged 70 years or older. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(50): e9271.
- Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E et al. Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0186255.
- Vijgen L, Thys K, Vandebosch A, Van Remoortere P, Verloes R, De Meyer S. Virology analysis in HCV genotype 1-infected patients treated with the combination of simeprevir and TMC647055/ritonavir, with and without ribavirin, and JNJ-56914845. *Virology.* 2017; 14(1): 101.
- Werner CR, Schwarz JM, Egetemeyr DP, Beck R, Malek NP, Lauer UM et al. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety and predictors of SVR12. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(35): 8050-9.
- Yek C, de la Flor C, Marshall J, Zoellner C, Thompson G, Quirk L et al. Effectiveness of direct-acting-antiviral therapy for hepatitis C in difficult-to-treat patients in a safety-net health system: A retrospective cohort study. *BMC Med.* 2017; 15(1): 204.
- Yoshida K, Hai H, Tamori A, Teranishi Y, Kozuka R, Motoyama H et al. Long-Term Follow-Up of Resistance-Associated Substitutions in Hepatitis C Virus in Patients in Which Direct Acting Antiviral-Based Therapy Failed. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(5).

Imagen de la portada: https://www.redaccionmedica.com/images/destacados/hepatitis-c-el-87-de-las-complicaciones-se-evitan-con-nuevos-antivirales-6357_620x368.jpg

ANEXO I:

Tabla 3. Resultados sobre la eficacia de los AAD

Autor y año	Propósito	Muestra	Medición	Intervención	Resultados	Hallazgos
Akuta et al., 2019	Evaluar la eficacia de GLE/PIB en pacientes con HCC como terapia de rescate	20 pacientes con HCC y previo fracaso terapéutico a AAD	Tasa de RVS	Tratamiento con la combinación GLE/PIB durante 12 semanas	Eficacia elevada	Posible terapia de rescate en pacientes que han sufrido fracaso terapéutico a AAD, independientemente del número de tratamientos previos o el estadio de la fibrosis
Bachofner et al., 2018	Evaluar la eficacia de los AAD en pacientes con diferentes genotipos, estadio de fibrosis y régimen terapéutico. Evaluar la eficacia del retratamiento en pacientes con fracaso terapéutico	565 pacientes en tratamiento con AAD	Tasa de RVS	Tratamiento con diferentes regímenes terapéuticos de AAD	Elevada eficacia	El GT4 es el más difícil de tratar
Cento et al., 2017	Evaluar la eficacia de los regímenes personalizados de AAD	131 pacientes en tratamiento con AAD	Tasa de RVS	Tratamiento de los pacientes con los regímenes individualizados	Altas tasas de curación incluso en pacientes en los que no se emplearon recomendaciones de tratamiento consensuadas internacionalmente	Algunos predictores negativos de RVS fueron experiencia de tratamiento con inhibidores de la proteasa, alta carga viral basal y cirrosis
Izumi et al., 2018	Evaluar la eficacia de la combinación SOF/VEL + RBV como terapia de rescate en GT1 y 2	117 pacientes con experiencia de tratamiento con AAD	Tasa de RVS	Tratamiento durante 12 o 24 semanas con SOF/VEL a dosis fija y RBV en función del peso	Alta eficacia	Régimen altamente efectivo en pacientes con GT1 o 2 con fracaso terapéutico previo a AAD. Buena opción como terapia de rescate en pacientes con opciones limitadas
Kaneko et al., 2018	Evaluar la eficacia de los AAD en pacientes con GT1 y GT2	177 pacientes tratados con diferentes combinaciones de AAD	Tasa de RVS	Tratamiento con diferentes regímenes terapéuticos de AAD	Alta eficacia	Algunos fármacos pueden causar RAM cardiovasculares
Kileng et al., 2018	Evaluar la influencia de las mutaciones basales clínicamente relevantes de las regiones NS3 y NS5A en la eficacia de los AAD	92 pacientes tratados con diferentes combinaciones de AAD en función de sus VAR	Tasa de RVS	Diseño de diferentes regímenes terapéuticos en función de las VAR	Elevada tasa de RVS; sólo 9 pacientes presentaron fracaso terapéutico	La cirrosis hepática se estableció como el principal indicador de fracaso terapéutico
Lawitz et al., 2017	Evaluar la eficacia de SOF/VEL/VOX con o sin RBV como terapia de rescate en pacientes con GT1 con fracaso terapéutico a AAD	49 pacientes con GT1 y experiencia de tratamiento con AAD	Tasa de RVS	Tratamiento con SOF/VEL/VOX con o sin RBV durante 12 semanas	Alta eficacia, con o sin ribavirina	Régimen terapéutico efectivo en pacientes con GT1 y experiencia de tratamiento con AAD
Milazzo et al., 2017	Evaluar la eficacia de los AAD en pacientes coinfectados con VHC/VIH	51 pacientes con VHC y 58 pacientes con VHC/VIH	Tasa de RVS	Tratamiento con diferentes regímenes de AAD	Altas tasas de curación en pacientes coinfectados	Eficacia similar en ambos grupos de pacientes

Autor y año	Propósito	Muestra	Medición	Intervención	Resultados	Hallazgos
Minosse et al., 2018	Evaluar la eficacia de los AAD en pacientes con GT4	50 pacientes con GT4 tratados con diferentes combinaciones de AAD	Tasa de RVS	Tratamiento con diferentes combinaciones de AAD	Alta eficacia	Los AAD presentan también una elevada efectividad en el tratamiento de pacientes con GT4
Pol et al., 2015	Evaluar la eficacia de la combinación SOF/PEG-IFN/RBV como terapia de rescate en pacientes con GT1 y previo fracaso terapéutico a AAD	80 pacientes con GT1 y experiencia de tratamiento con AAD	Tasa de RVS	Tratamiento con SOF/PEG-IFN/RBV durante 12 semanas	Alta eficacia	Régimen terapéutico efectivo en pacientes con fracaso terapéutico previo a AAD
Poordad et al., 2017	Evaluar la eficacia de la combinación GLE/PIB con o sin RBV en pacientes con GT1 con fracaso terapéutico previo a AAD	91 pacientes con GT1 y previo fracaso terapéutico a AAD	Tasa de RVS	Tratamiento con la combinación GLE/PIB a diferentes dosis	Alta eficacia, superior sin ribavirina	Combinación altamente eficaz en pacientes con GT1 con experiencia terapéutica con AAD. La adición de RBV no mejora la eficacia del tratamiento
Salmon et al., 2018	Evaluar los factores predictivos de fracaso terapéutico en pacientes coinfectados por VHC/VIH en tratamiento con AAD	559 pacientes en tratamiento con AAD y coinfectados por VHC/VIH	Tasa de fracaso terapéutico	Tratamiento con diferentes regímenes terapéuticos de AAD	Baja tasa de fracaso terapéutico	Un bajo recuento de plaquetas se asocia a una mayor probabilidad de fracaso terapéutico con terapias basadas en AAD en pacientes coinfectados con VHC/VIH
Sato et al., 2015	Evaluar la eficacia de los AAD en pacientes con terapia triple con inhibidores de la proteasa	34 pacientes con GT1 en tratamiento con terapia triple con TPV durante 12 semanas, seguido de 12 semanas de terapia estándar	Tasa de RVS	Tratamiento durante 12 semanas con TPV/PEG-IFN/RBV y posteriormente 12 semanas con PEG-IFN/RBV	Importante tasa de fracaso terapéutico	El descenso en la complejidad genética del virus está ligado a la RVS
Trifan et al., 2017	Evaluar la eficacia de PrOD + RBV en pacientes de 70 años y mayores	1008 pacientes con genotipo 1b y cirrosis compensada	Tasa de RVS	Tratamiento con PrOD + RBV durante 12 semanas	Régimen altamente efectivo en pacientes de 70 años y mayores con GT1 y cirrosis	La edad avanzada ya no supone un obstáculo en el tratamiento de esta enfermedad
Uemura et al., 2017	Evaluar la eficacia de los AAD en pacientes hemofílicos coinfectados con VHC/VIH	27 pacientes hemofílicos y coinfectados con VHC/VIH	Tasa de RVS	Tratamiento con diferentes regímenes de AAD en función del genotipo durante 12 semanas	Alta eficacia	Es conveniente monitorizar los efectos adversos y la eficacia de la terapia antirretroviral combinada
Werner et al., 2016	Evaluar eficacia y predictores de RVS12 del tratamiento con AAD	256 pacientes en tratamiento con AAD	Tasa de RVS	Tratamiento con diferentes regímenes terapéuticos de AAD	Alta eficacia	Mayor riesgo de fracaso terapéutico en pacientes con enfermedad hepática avanzada, hipertensión portal y/o GT3
Yek et al., 2017	Describir la eficacia de los AAD en poblaciones marginadas	512 pacientes de poblaciones marginadas o no marginadas	Tasa de RVS	Tratamiento con diferentes regímenes terapéuticos de AAD	Eficacia similar en poblaciones marginadas respecto a las no marginadas	El único factor predictivo negativo de RVS fue la presencia de cirrosis descompensada

Tabla 4. Resultados acerca de las resistencias a los AAD

Autor y año	Propósito	Muestra	Medición	Intervención	Resultados	Hallazgos
Akuta et al., 2019	Evaluar las VAR de GLE/PIB en pacientes con HCC como terapia de rescate	20 pacientes con HCC y previo fracaso terapéutico a AAD	Análisis de VAR	Secuenciación de las regiones NS3, NS5A y NS5B	Las VAR no afectaron a la RVS	Posible terapia de rescate en pacientes que han sufrido fracaso terapéutico a AAD, independientemente del número de tratamientos previos o el estadio de la fibrosis
Bachofner et al., 2018	Evaluar las VAR de los AAD en pacientes con diferentes genotipos, estadio de fibrosis y régimen terapéutico	565 pacientes en tratamiento con AAD	Análisis de VAR	Secuenciación de las regiones NS3, NS5A y NS5B	Mutaciones frecuentes en la región NS5A en los pacientes que tuvieron fracaso terapéutico	Recaídas por la presencia de mutaciones en la región NS5A
Cento et al., 2017	Analizar las VAR a los AAD	131 pacientes en tratamiento con AAD	Análisis de VAR y diseño de regímenes terapéuticos personalizados para cada paciente en función de las VAR	Tratamiento de los pacientes con los regímenes individualizados	Detección de VAR basales con una alta prevalencia, fundamentalmente en la región NS5A	La evaluación del perfil de resistencias es útil para la individualización del tratamiento y, por ende, para la obtención de una RVS óptima en cada caso
Chen et al., 2017	Evaluar la frecuencia de VAR clínicamente relevantes tras el fracaso terapéutico con P/R en pacientes con GT1a	Pacientes con GT1a pre-IFN (no tratados con PEG-IFN y RBV) y post-IFN (tratados con PEG-IFN/RBV)	Análisis de VAR	Comparación de la frecuencia de VAR en ambos grupos	Elevada prevalencia de VAR, fundamentalmente en la región NS3, pero sin diferencias significativas en ambos grupos	El tratamiento previo y fracaso terapéutico a P/R no está asociado al aumento de la frecuencia de VAR basales a los AAD
Christiansen et al., 2017	Determinar de las principales VAR que afectan a la eficacia del tratamiento con AAD	50 muestras HCV-positivas	Análisis de VAR	Secuenciación completa del genoma	Se encontraron VAR en 31 de las 50 muestras	Las VAR mayoritarias fueron: Q80K en la región NS3, M28V y H58P en la región NS5A, y A421 y I585V en la región NS5B
Hoffmann et al., 2015	Evaluar la presencia de VAR a inhibidores de la proteasa en pacientes tratados con TPV/PEG-IFN/RBV	16 pacientes con GT1 sin experiencia de tratamiento	Análisis de VAR	Secuenciación de última generación de la región NS3	Un bajo porcentaje de las mutaciones basales persistía a las 4 semanas después de empezar el tratamiento	Falta de correspondencia entre las mutaciones basales y las generadas durante el tratamiento con terapia triple
Izumi et al., 2018	Evaluar las VAR de la combinación SOF/VEL + RBV como terapia de rescate en GT1 y 2	117 pacientes con experiencia de tratamiento con AAD	Análisis de VAR	Tratamiento durante 12 o 24 semanas con SOF/VEL a dosis fija y RBV en función del peso	La presencia de mutaciones basales no afecta al resultado del tratamiento	Buena opción como terapia de rescate en pacientes con opciones limitadas

Autor y año	Propósito	Muestra	Medición	Intervención	Resultados	Hallazgos
Kaneko et al., 2018	Evaluar las VAR de los AAD en pacientes con GT1 y GT2	177 pacientes tratados con diferentes combinaciones de AAD	Análisis de VAR	Secuenciación de las regiones NS3, NS5A y NS5B	Las mutaciones en la posición Y93 de la región NS5A están fuertemente asociadas al fracaso terapéutico	Es importante tener en cuenta las VAR en la región NS5A porque algunos inhibidores NS5A pueden causar RAM cardiovasculares graves
Kileng et al., 2018	Evaluar la influencia de las mutaciones basales clínicamente relevantes de las regiones NS3 y NS5A en la eficacia de los AAD	92 pacientes tratados con diferentes combinaciones de AAD en función de sus VAR	Análisis de VAR	Diseño de diferentes regímenes terapéuticos en función de las VAR que presenta cada paciente	Las mutaciones basales de las regiones NS3 y NS5A no influyen en la tasa de RVS	El tratamiento personalizado en base a las VAR podría permitir el diseño de combinaciones más costo-efectivas
Krishnan et al., 2018	Analizar los polimorfismos basales y generados en pacientes tratados con GLE/PIB	Pacientes con GT1, 2 y 3	Análisis de VAR	Secuenciación de última generación	Los polimorfismos basales no afectaron a las tasas de curación en los pacientes con GT1 y 2	Este régimen terapéutico permite diseñar un tratamiento sin la necesidad de evaluar previamente las resistencias o determinar el subtipo viral en pacientes sin experiencia de tratamiento con AAD en los GT1 y 2
Lawitz et al., 2017	Evaluar la influencia de las VAR basales en la eficacia de SOF/VEL/VOX con o sin RBV como terapia de rescate en pacientes con GT1 con fracaso terapéutico a AAD	49 pacientes con GT1 y experiencia de tratamiento con AAD	Análisis de VAR	Secuenciación de NS5A, NS5B y NS3	La presencia de VAR basales aumenta la probabilidad de fracaso terapéutico	Régimen terapéutico efectivo en pacientes con GT1 y experiencia de tratamiento con AAD
Li et al., 2017	Detectar polimorfismos basales en pacientes con GT6 tratados con AAD	95 pacientes con VHC GT6	Análisis de VAR	Secuenciación de las regiones NS3, NS5A y NS5B	Detección de diversas mutaciones con distinta frecuencia en las 3 regiones	Confirmación de elevada prevalencia de VAR basales a las 3 clases de AAD en pacientes sin experiencia de tratamiento
Malta et al., 2017	Evaluar la frecuencia de VAR basales en la región NS5A en pacientes con VHC y con VHC/VIH	156 pacientes infectados por VHC y 101 pacientes con VHC/VIH, sin experiencia de tratamiento con AAD	Análisis de VAR	Secuenciación Sanger	Detección de varias sustituciones aminoacídicas en ambos grupos de pacientes	Las VAR aparecen de forma natural tanto en los pacientes infectados por el VHC como en los coinfectados por VHC/VIH no tratados previamente con AAD
Milazzo et al., 2017	Evaluar las VAR de los AAD en pacientes coinfectados con VHC/VIH	51 pacientes con VHC y 58 pacientes con VHC/VIH	Análisis de VAR	Secuenciación de las regiones NS3, NS5A y NS5B	Mutaciones basales en pacientes con fracaso terapéutico	No necesidad de evaluación de resistencias previa a la selección del tratamiento
Minosse et al., 2018	Evaluar las VAR de los AAD en pacientes con GT4	50 pacientes con GT4 tratados con diferentes combinaciones de AAD	Análisis de VAR	Secuenciación Sanger y pirosecuenciación ultra-profunda (UDPS)	Aumento de frecuencia de ciertas mutaciones a lo largo del tratamiento	Importancia de la técnica UDPS en el análisis de variabilidad del virus y en la búsqueda de nuevas VAR asociadas al fracaso terapéutico en pacientes con GT4
Pol et al., 2015	Evaluar las VAR de la combinación SOF/PEG-IFN/RBV como terapia de rescate en pacientes con GT1 y previo fracaso terapéutico a AAD	80 pacientes con GT1 y experiencia de tratamiento con AAD	Análisis de VAR	Secuenciación de las regiones NS3, NS5A y NS5B	Presencia de VAR basales no asociada al fracaso terapéutico	Régimen terapéutico efectivo en pacientes con fracaso terapéutico previo a AAD

Autor y año	Propósito	Muestra	Medición	Intervención	Resultados	Hallazgos
Salmon et al., 2018	Evaluar la frecuencia de VAR en pacientes coinfectados por VHC/VIH en tratamiento con AAD	559 pacientes en tratamiento con AAD y coinfectados por VHC/VIH	Análisis de VAR	Secuenciación de las regiones NS3, NSSA y NSSB	Alto riesgo de generación de VAR en las regiones NS3 y NSSA en pacientes con fracaso terapéutico	Un bajo recuento de plaquetas se asocia a una mayor probabilidad de fracaso terapéutico con terapias basadas en AAD en pacientes coinfectados con VHC/VIH
Salvatierra y Florez, 2016	Diseñar un sistema de información que permita detectar cambios en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos mediante secuenciación	-	-	-	Obtención de una herramienta que permite entender la resistencia antiviral y evitar el fracaso terapéutico	Utilidad en la evaluación y seguimiento de las mutaciones de resistencia durante el tratamiento, así como en la selección del régimen terapéutico individualizado para cada paciente
Sato et al., 2015	Clarificar la evolución de las quasiespecies virales y el origen de las VAR por el uso de inhibidores de la proteasa	34 pacientes con GT1 en tratamiento con terapia triple con TPV durante 12 semanas, seguido de 12 semanas de terapia estándar	Análisis de VAR	Tratamiento durante 12 semanas con TPV/PEG-IFN/RBV y posteriormente 12 semanas con PEG-IFN/RBV	Presencia de polimorfismo en el gen IFNL3 asociada al fracaso terapéutico. La complejidad genética tiende a disminuir en los pacientes que alcanzaron la RVS	La resistencia a TPV se debe a la generación de mutaciones durante el tratamiento y no a la presencia de mutaciones basales. El descenso en la complejidad genética del virus está ligado a la RVS
Tavares et al., 2018	Evaluar la prevalencia de VAR a los AAD en pacientes con enfermedad renal crónica y receptores de trasplante de riñón	37 pacientes en hemodiálisis y 39 receptores de trasplante de riñón	Análisis de VAR	Secuenciación de las regiones NS3, NSSA y NSSB	Alta prevalencia de VAR. El polimorfismo Q80K se detectó en una frecuencia muy baja	La mayoría de las VAR detectadas no se han asociado a una importante resistencia a los AAD, por ello, la respuesta al tratamiento está favorecida en estos individuos
Vijgen et al., 2017	Identificar las VAR basales y generadas durante el tratamiento de pacientes con GT1 con SMV, TMC647055/r, con o sin RBV, y JNJ-56914845	89 pacientes con GT1	Análisis de VAR	Secuenciación de población y secuenciación profunda Illumina	Las VAR generadas hacia SMV y TMC647055 se hicieron indetectables para la secuenciación de población en el momento final del estudio, pero las VAR generadas hacia JNJ-56914845 seguían siendo detectables	El fracaso terapéutico se ha asociado a la aparición de variantes asociadas a la resistencia a los fármacos estudiados en la mayoría de los pacientes
Werner et al., 2016	Evaluar el riesgo de desarrollo de VAR a los AAD	256 pacientes en tratamiento con AAD	Análisis de VAR	Secuenciación de las regiones NS3, NSSA y NSSB	Mayor riesgo de desarrollo de VAR en pacientes con enfermedad hepática avanzada, hipertensión portal y/o GT3	Se recomienda evaluar las resistencias de forma individual en cada paciente que sufre fracaso terapéutico para optimizar la estrategia de retratamiento
Yoshida et al., 2017	Evaluar la evolución de VAR a largo plazo tras el fracaso terapéutico con AAD	20 pacientes con fracaso terapéutico a SMV/PEG-IFN/RBV y 25 pacientes con fracaso terapéutico a DCV/ASV	Análisis de VAR	Secuenciación directa	La fibrosis hepática avanzada impide la reversión de las mutaciones	Las mutaciones de resistencia a los inhibidores NSSA persisten durante años tras el fracaso terapéutico. Es necesario monitorizar estas VAR a largo plazo

Anexo II. Relación de abreviaturas, siglas y acrónimos

A

AAD: Antivirales de Acción Directa o Agentes de Acción Directa

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*

AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado

ApoE: Apolipoproteína E

ARN: Ácido ribonucleico

ASV: Asunaprevir

B

BOC: Boceprevir

C

CHC: Carcinoma hepatocelular

D

DCV: Daclatasvir

DSV: Dasabuvir

E

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

EBV: Elbasvir

G

GLE: Glecaprevir

GT: Genotipo

GZR: Grazoprevir

H

HCC: Hepatitis C Crónica

I

IL28B: Interleucina 28B

IMC: Índice de Masa Corporal

L

LDV: Ledipasvir

O

OBV: Ombitasvir

OMS: Organización Mundial de la Salud

P

PEG-IFN: Interferón pegilado

PIB: Pibrentasvir

P/R: Interferón pegilado + Rivabirina

PrOD: Paritaprevir potenciado con ritonavir, ombitasvir y daclatasvir

PTV: Paritaprevir

R

r: Ritonavir

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

RBV: Ribavirina

RVS: Respuesta Viroológica Sostenida o Carga Viral Sostenida

S

SMV: Simeprevir

SOF: Sofosbuvir

T

TAC: Terapia Antirretroviral Combinada

TPV: Telaprevir

TAC: Terapia Antirretroviral Combinada

V

VAR: Variantes Asociadas a la Resistencia

VEL: Velpatasvir

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VHC: Virus de la Hepatitis C

VOX: Voxilaprevir

