



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**“ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL  
TRATAMIENTO CON TRIPLE TERAPIA COMBINADA  
EN INFECCIÓN POR VHC”**

Autor: M<sup>a</sup> Sonsoles Pérez Enríquez de Salamanca

D.N.I.: 05292183-K

Tutor: Dr. Ismael Escobar Rodríguez

Convocatoria: Junio 2015

# **Índice**

1) Resumen.....	página 3
2) Introducción y antecedentes.....	página 4
3) Objetivos.....	página 7
4) Metodología.....	página 7
5) Resultados y Discusión.....	páginas 8-18
5.1) Resultados.....	página 8
5.2) Discusión.....	página 11
6) Conclusiones y Bibliografía.....	paginas 18-20
6.1) Conclusiones.....	página 18
6.2) Bibliografía.....	página 19

## **1. Resumen**

*Objetivos:* Comprobar que los pacientes cumplen con los requisitos establecidos por la AEMPS para el tratamiento de la hepatitis C, estudiar la eficacia y seguridad del tratamiento con triple terapia combinada en pacientes VHC y compararla con los ensayos clínicos existentes para telaprevir y boceprevir.

*Método:* Estudio transversal y retrospectivo de los pacientes que habían iniciado tratamiento con triple terapia en el Hospital Universitario Infanta Leonor durante los años 2013 y 2014. Se incluyeron pacientes con genotipo 1, fibrosis  $\geq 2$  y coinfectados con VIH. Se llevó a cabo una revisión de las base de datos del Servicio de Farmacia Hospitalaria: Selene® y Farmatools®.

*Resultado:* Se incluyeron 42 pacientes, 77.5% hombres y 22.5% mujeres con VHC. Solo uno de ellos estaba coinfectado con VIH. El 97.6% de los pacientes cumplieron con los criterios establecidos por la AEMPS. Completaron el tratamiento 27 pacientes (25 con telaprevir y 2 con boceprevir) de los cuales, 22 (20 de telaprevir y 2 de boceprevir) obtuvieron una RVS tras finalizarlo. Fueron no respondedores 3 pacientes y recaedores 2 pacientes. Respecto a los 13 abandonos producidos, 7 fueron por efectos adversos y 6 por ineficacia a lo largo del tratamiento.

Por otro lado, el 97.5% de los pacientes sufrieron algún efecto adverso. Siendo los mayoritarios: astenia y anemia. Para la anemia se llevó a cabo distintos tipos de intervenciones: reducción de dosis de ribavirina, administración de eritropoyetina y transfusiones de hematíes. Dichas intervenciones fueron superiores a las recogidas en los ensayos clínicos de ambos IP.

En cuanto al resto de efectos adversos producidos, algunos requirieron de intervención por parte del médico y otros no.

*Conclusión:* El estudio encuentra una eficacia menor a la esperada a partir de los ensayos clínicos. Alcanzaron RVS el 81,5% de los pacientes que completaron el tratamiento, pero supone un 55% de eficacia con respecto al total de pacientes tratados. Respecto a la seguridad, en general aparecen efectos adversos en las mismas proporciones que aparecen en los ensayos clínicos, salvo en algunos casos que existen grandes variaciones.

## **2. Introducción y antecedentes:**

La Hepatitis C es una enfermedad provocada por el virus de la hepatitis C (VHC), el cual es un hepacivirus de la familia *Flaviviridae*. Se trata de un virus con ARN monocatenario y estructuras proteicas: envoltura y nucleocápsida. La primera está compuesta por dos glicoproteínas E1 (gp31) y E2 (gp70). La glicoproteína E2 contiene dos regiones hipervariables HVR1 y HVR2, además del sitio de unión con CD81 de la célula huésped. La nucleocápsida procesada desde la poliproteína VHC por la peptidasa señal del retículo endoplasmático, contiene secuencias conservadas y la proteína core (p21) que interacciona con una gran variedad de proteínas celulares. Además, el virus posee proteínas reguladoras como NS2/3 autoproteasa, NS3 serina proteasa + NS4A co-factor (ambas procesan la poliproteína), RNA helicasa, RNA-proteasa RNA dependiente (esencial para la replicación) y una NS5A proteína codificadora.

La principal vía de transmisión de este virus es la vía parenteral a través de contacto percutáneo o mucosas, siendo la fuente de transmisión la sangre, hemoderivados o fluidos corporales infectados. Otra vía que supone un problema importante es la transmisión vertical de madre a hijo, la cual se ve aumentada cuando la madre posee una elevada carga viral en el momento del parto. Por otro lado, no existen artículos científicos publicados que demuestren el riesgo de transmisión por vía sexual.

El virus VHC infecta al hepatocito produciéndose la infección aguda, la mayoría de las cuales no se diagnostican al ser asintomáticas y pasar inadvertidas. Entre un 10-50% son de resolución espontánea y un 50-60% se cronifica. De estos, entre un 75-95% permanece estable y solo un 5-25% evoluciona a cirrosis. La cirrosis se mantiene estable en el 97-99% de los casos y solo entre un 1-3% desarrollan descompensación o carcinoma hepatitis celular (CHC).

En cuanto a su prevalencia, la infección crónica por hepatitis C afecta al 1-5% (170-240 millones de personas) de la población mundial. Siendo en Asia donde hay mayor prevalencia, seguido de África, América y finalmente se encuentra Europa con 9 millones de personas infectadas. Dentro de esta última existe una variación geográfica en la distribución, existiendo una mayor prevalencia en la zona sur (2.5% al 3.5%) con respecto al 1% del

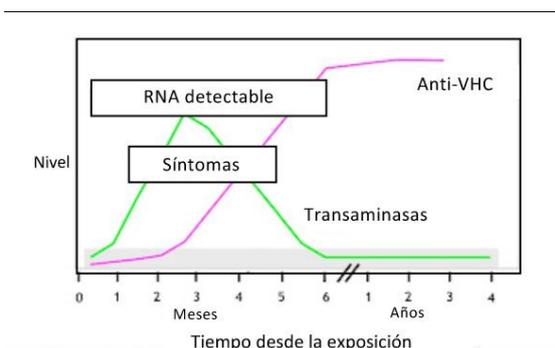
Norte de Europa. En lo referente a España, hay una mayor prevalencia en las Comunidades Autónomas más urbanizadas.

Además, existen varias cepas del virus que dan lugar a los 11 genotipos distintos que hay, así como a sus subtipos (1a,1b...). Los genotipos 1a y 1b son los más comunes y representan del 60% al 70% de las infecciones mundiales. Ambos se encuentran en Norteamérica y Europa, pero además el genotipo 1a se localiza en Sudamérica y Australia y el genotipo 1b en partes de Asia. El genotipo 2 también está muy presente en los países desarrollados pero es menos común que el 1. El genotipo 3 está mayoritariamente en el sudeste asiático y los genotipos 4 a 11 representan menos del 5% de los casos de VHC que hay en el mundo.

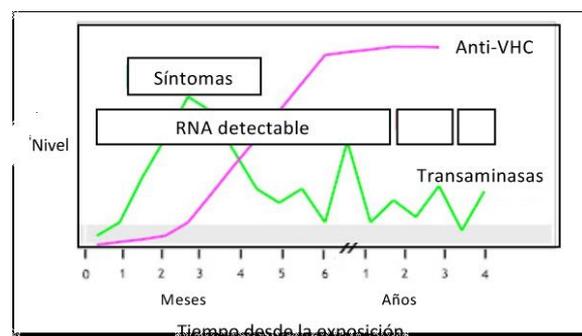
La hepatitis C es una enfermedad de lenta progresión por lo que las personas que la padecen, tienen una elevada esperanza de vida. A pesar de ello, es importante diagnosticarla a tiempo para evitar más contagios y controlar la evolución de la enfermedad para determinar si el paciente requiere iniciar el tratamiento.

Para diagnosticarla se realiza:

- Una analítica que determine los niveles de transaminasas hepáticas, bilirrubina, tiempo de protrombina, albúmina, lípidos, función renal, marcadores de la función tiroidea y un recuento de las células sanguíneas. También es importante realizar la búsqueda de marcadores serológicos frente a otras hepatitis así como para el VIH.
- Búsqueda de anticuerpos anti-VHC mediante técnicas indirectas. El resultado positivo nos indicaría que la infección es activa o que el paciente ya la ha pasado.



*Marcadores analíticos en la infección autolimitada por VHC.*



*Marcadores analíticos en la infección crónica por VHC.*

- Detección de la carga viral, es decir, niveles de ARN viral en sangre mediante técnicas moleculares (ELISA y PCR). Si son positivas, indican infección activa.

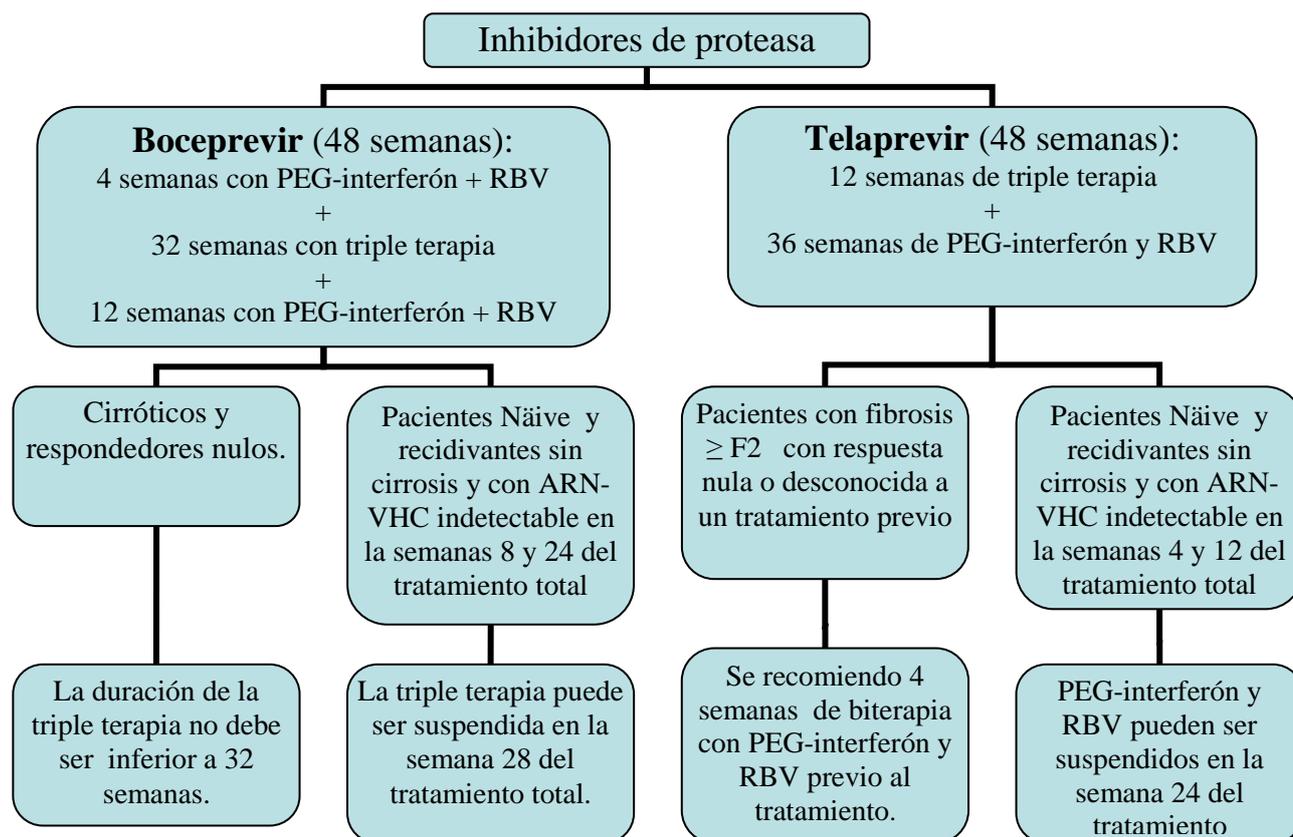
- Determinación de la presencia o ausencia de fibrosis y su grado.
  - F0: ausencia de fibrosis
  - F1: fibrosis portal sin septos.
  - F2: fibrosis con escasos septos.
  - F3: fibrosis con septos abundantes pero sin cirrosis.
  - F4: cirrosis.

El tratamiento de la hepatitis C ha ido evolucionando a lo largo de los años. Se comenzó a tratar con interferón durante 6 meses y luego durante 12 meses. Después se le incorporó ribavirina (RBV). A continuación se procedió a pegilar el interferón dando lugar a interferón pegilado (PEG-interferón), administrándose junto con ribavirina. El tratamiento con PEG-interferón + ribavirina durante 24 ó 48 semanas presentó una efectividad del 50% en pacientes con genotipo 1 y del 80% cuando eran pacientes con genotipos 2 y 3. La escasa efectividad en los pacientes con genotipo 1 hizo necesaria la búsqueda de nuevos fármacos. En España, en el año 2011 se produjo la incorporación de dos inhibidores de proteasa (IP), telaprevir (TVP) y boceprevir (BOC) en los meses de julio y septiembre respectivamente. Ambos con una acción antiviral directa actuando como inhibidores de la proteasa NS3/A4 del virus impidiendo su replicación. La llegada de estos nuevos antivirales dio lugar a la triple terapia, es decir, la combinación de ribavirina + PEG-interferón + telaprevir o boceprevir.

Ambos IP presentan esquemas de tratamiento distintos en función de si se ha tratado la infección anteriormente y la respuesta al tratamiento. Además, otro factor a tener en cuenta en la eficacia del tratamiento, es la determinación del gen de la interleuquina IL28B de la persona infectada. Existen 3 tipos: CC, CT y TT. Las personas con genotipo CC presentan una respuesta inmunitaria más potente, por lo que las probabilidades de una curación espontánea de la enfermedad son mayores y además son más propensas a responder al tratamiento.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) estableció unos criterios para la administración de la triple terapia en pacientes, además de las dosis y pautas de administración para cada IP.

Para los pacientes mono infectados fueron los siguientes:



### 3. Objetivos

1. Comprobar que los pacientes cumplen con los requisitos establecidos por AEMPS para el tratamiento de la hepatitis C.
2. Evaluar la eficacia del tratamiento con triple terapia en pacientes diagnosticados con VHC en el Hospital Universitario Infanta Leonor.
3. Valorar la seguridad del tratamiento con triple terapia en dichos pacientes.
4. Comparar los resultados obtenidos con los ensayos clínicos que existen de los dos inhibidores de proteasa.

### 4. Metodología:

Se llevó a cabo un estudio transversal y retrospectivo de los pacientes que habían iniciado tratamiento en el Hospital Universitario Infanta Leonor durante los años 2013 y 2014. Se incluyeron aquellos que tuvieran genotipo 1, fibrosis  $\geq 2$  y coinfectados con VIH. Para el estudio fue necesaria consultar la base de datos disponible en el Servicio de Farmacia Hospitalaria: Selene® y Farmatools®. En ellas quedaban registradas: las características del paciente (sexo, edad y genotipo), el grado de fibrosis que presentaba al inicio del

tratamiento, el genotipo de la IL28B, el tipo de paciente (nuevo, recaedor, respondedor parcial o no respondedor), el tipo de inhibidor de proteasa con el que se le va a tratar, la duración del tratamiento, la respuesta viral sostenida (RVS) a las 4, 12 y 24 semanas, el tipo de respuesta final (no respondedor, indetectable o detectable), así como las posibles reacciones adversas (RAM) que pudieron sufrir como consecuencia del tratamiento.

Respecto a las reacciones adversas, quedaron reflejadas todas aquellas que los médicos consideraron relevantes y se reflejaron en la historia clínica del paciente incluyendo tanto las que habrían requerido intervención como las que no.

## **5. Resultados y Discusión**

### **5.1 Resultados**

Se incluyeron 40 pacientes, de los cuales 31 (77.5%) eran hombres y 9 (22.5%) mujeres con una edad mediana de 55 años. El 80% (32 pacientes) fue tratado con telaprevir y el 20% (8 pacientes) fueron tratados con boceprevir. El 90% tenían genotipo 1b y el 10% genotipo 1a. Las características demográficas y de la enfermedad se recogen en la tabla 1.

<b>Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad</b>		
<b>Características</b>	<b>Pacientes tratados</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo: n(%)</b>		
Hombre	31	77,5
Mujer	9	22,5
<b>Edad: mediana</b>	55	
<b>Genotipo: n(%)</b>		
1a	4	10
1b	36	90
<b>IL28B: n(%)</b>		
CC	12	30
CT	20	50
TT	6	15
Desconocido	2	5
<b>Grado de fibrosis: n (%)</b>		
F 0-1	0	0
F2	1	2,5
F3	20	50
F4	18	45
Desconocido	1	2,5
<b>VIH: n(%)</b>	1	2,5
<b>Tipo de fármaco</b>		
Telaprevir	32	80
Boceprevir	8	20

Respuesta tratamiento previo: n (%)	Pacientes tratados	%
Nuevo	22	55
Recaedor	4	10
Respuesta parcial	5	12,5
No respondedor	7	17,5

De los 40 pacientes que iniciaron el tratamiento con triple terapia, solo 27 (67.5%) lo completaron. De los cuales, 25 (78.1%) fueron tratados con telaprevir y 2 (25%) con boceprevir. Los 13 pacientes restantes (32.5%) abandonaron el tratamiento tanto por efectos adversos como por ineficacia. Estos datos quedan reflejados en la tabla 2.

Respecto a la eficacia obtenida en aquellos pacientes que llevaron a cabo el tratamiento completo, obtuvimos tres respuestas, haciéndose además una clasificación minuciosa en función de si eran nuevos, recaedores, respondedores parciales o no respondedores. (Datos recogidos en la tabla 3):

- Respuesta indetectable: 22 pacientes (81.5%), de los cuales 20 recibieron tratamiento con TVP y 2 con BOC.
- No respondedor: 3 pacientes, es decir, supuso el 11.1% de los pacientes tratados. Todos ellos pertenecientes al grupo de personas tratadas con TVP.
- Recaedor: 2 pacientes, es decir, el 7% de los pacientes. Ambos tratados con TVP.

	Telaprevir	%	Boceprevir	%	TOTAL	%
Completan tratamiento	25	78,1	2	25	27	67,5
Abandonan	7	21,9	6	75	13	32,5
por EAs	5	15,6	2	33,3	7	17,5
por ineficacia	2	6,3	4	66,7	6	15
<b>TOTAL</b>	32	100	8		40	100

	Telaprevir*	%	Boceprevir*	%	Totales	%
Indetectable	20	80	2	100	22	81,5
Nuevo	13	52	2	100	15	55,6
Recaedor	4	16	0	0	4	14,8
Respondedor parcial	1	4	0	0	1	3,7
No respondedor	2	8	0	0	2	7,4
No respondedor	3	12	0	0	3	11,1
Nuevo	1	4	0	0	1	3,7
Respondedor parcial	2	8	0	0	2	7,4
Recaedor	2	8	0	0	2	7
No respondedor	2	8	0	0	2	7
<b>TOTAL</b>	25	100	2	100	27	100

Por otro lado, en relación a la seguridad del tratamiento, el 97.5% de los pacientes sufrió algún efecto adverso debido a la medicación. Dichas reacciones adversas quedan recogidas en la tabla siguiente, distinguiéndose de nuevo aquellas producidas en la terapia con telaprevir o boceprevir.

Cabe destacar que algunas de ellas fueron las causantes del abandono del tratamiento por parte de los pacientes. Otras en cambio, tras realizar la intervención adecuada pudieron solventarse, o al menos controlarse, lo cual permitió la continuación del mismo.

<b>Tabla 4. Reacciones adversas</b>						
<b>Reacciones adversas</b>	<b>Telaprevir</b>	<b>%</b>	<b>Boceprevir</b>	<b>%</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
Anemia	23	72	5	62,5	28	70
Neutropenia	8	25	2	25	10	25
Leucopenia	11	34	2	25	13	32,5
Trombopenia	14	44	2	25	16	40
Prurito	15	47	2	25	17	42,5
Prurito anal	5	16	0	0	5	12,5
Exantema	11	34	0	0	11	27,5
Erupción cutánea	7	22	0	0	7	17,5
Ansiedad	2	6,3	1	12,5	3	7,5
Insomnio	7	22	1	12,5	8	20
Astenia	25	78	5	62,5	30	75
Animo deprimido	2	6,3	1	12,5	3	7,5
Palpitaciones	1	3,1	-	0	1	2,5
HTA difícil control	1	3,1	-	0	1	2,5
Pérdida de peso	7	22	2	25	9	22,5
Síndrome pseudogripal	9	28	1	12,5	10	25
Sensación de asco	1	3,1	-	0	1	2,5
Alteración función tiroidea	2	6,3	-	0	2	5
Disgeusia	2	6,3	2	25	4	10
Alteraciones oftálmicas	3	9,4	1	12,5	4	10
Nauseas	6	19	2	25	8	20
Diarrea	4	13	-	0	4	10
Vómitos	5	16	1	12,5	6	15
Pancitopenia	2	6,3	-	0	2	5
Dolor anal	2	6,3	-	0	2	5
Hemorroides	4	13	-	0	4	10
Cefalea	2	6,3	-	0	2	5
Artromialgias	8	25	1	12,5	9	22,5
Epigastralgia	1	3,1	-	0	1	2,5
Estreñimiento	1	3,1	-	0	1	2,5
Mareos	2	6,3	-	0	2	5
Fiebre	6	19	1	12,5	7	17,5
Mialgias	1	11	1	12,5	2	5
Falta de apetito	3	9,4	-	0	3	7,5
Tos	6	19	-	0	6	15
Disnea	2	6,3	-	0	2	5
Dispepsia	2	6,3	-	0	2	5
Síndrome miccional	2	6,3	-	0	2	5
Placas eritematosas con eccema	1	3,1	-	0	1	2,5
Dermatitis seborreica facial	1	3,1	-	0	1	2,5
Sequedad de piel	4	13	-	0	4	10
Sequedad de mucosas	2	6,3	3	37,5	5	12,5
Epistaxis	-	0	1	12,5	1	2,5
Malestar general	4	13	-	0	4	10

Reacciones adversas	Telaprevir	%	Boceprevir	%	TOTAL	%
Aumento triglicéridos	4	13	-	0	4	10
Hiperglucemia	2	6,3	-	0	2	5
Hipertransaminemia	3	9,4	-	0	3	7,5
Hiperferritinemia	3	9,4	-	0	3	7,5
Excoriación	-	0	1	12,5	1	2,5
Malestar abdominal	2	6,3	-	0	2	5
Gingivorragia	1	3,1	-	0	1	2,5
Alteración creatinina	1	3,1	-	0	1	2,5
Deterioro función renal	1	3,1	1	12,5	2	5
Psoriasis	3	9,4	-	0	3	7,5
Hiperuricemia	2	6,3	-	0	2	5
Rectorragia	1	3,1	-	0	1	2,5
Infección de muela	1	3,1	1	12,5	2	5
Molestias orofaríngeas	1	3,1	-	0	1	2,5
Elevación amilasas y lipasas	1	3,1	-	0	1	2,5
Hiperbilirrubinemia	1	3,1	-	0	1	2,5

## **1.2 Discusión**

El virus de la hepatitis C fue descubierto en 1989, por lo que la infección en nuestros pacientes con edad comprendida entre los 40 y 55 años se debe a que se habrían infectado cuando eran jóvenes con el uso de drogas intravenosas durante la época de los 80. Los cuatro pacientes mayores de 65 años tratados en el Hospital Infanta Leonor se infectaron por el uso de jeringuillas no estériles para administrar medicamentos antes de 1975 o por transfusiones de sangre realizadas antes de 1990. En cambio, las personas con edades comprendidas entre 55 y 65 años habrían estado menos expuestas a estos dos factores de riesgo, ya que, cuando eran jóvenes ni se usaban jeringuillas de vidrio ni estaban tan extendidas las drogas intravenosas.

La cohorte de pacientes que habrían recibido tratamiento con triple terapia en el Hospital Infanta Leonor estuvo formada por 42 pacientes, pero 2 de ellos fueron excluidos para la elaboración de este estudio ya que, tras iniciar el tratamiento con ribavirina y PEG-interferón decidieron no incorporar a su tratamiento el inhibidor de proteasa, boceprevir. Independientemente de ello, cabe resaltar que ambos pacientes tras las 48 semanas de biterapia obtuvieron una respuesta indetectable en la RVS por lo que se consideraron curados de VHC.

Los otros 40 pacientes, como ya nombré anteriormente, 32 recibieron la triple terapia con telaprevir y los otros 8 con boceprevir.

Los 8 pacientes tratados con BOC reunían todos los criterios dictaminados por la AEMPS para el tratamiento de VHC con triple terapia. Cinco de ellos pertenecían al grupo de pacientes nuevos, con grados de fibrosis F3 y F4 por lo que eran candidatos directos al

tratamiento con triple terapia. De los tres restantes, uno formaba parte del grupo de respondedor parcial a un tratamiento previo con PEG-interferón y RBV con grado de fibrosis F3, por lo que también cumplía el requisito para tratarse con BOC; los otros dos pacientes eran no respondedores con grado de fibrosis F3 por lo que tras cuatro semanas de biterapia (lead-in) con PEG-interferón y RBV incorporarían el inhibidor de proteasa.

De este grupo de pacientes, solo 2 de ellos (25%) que pertenecían al grupo de pacientes nuevos, completaron la triple terapia tras 29 y 52 semanas de tratamiento. La duración ideal establecida para el tratamiento es de 48 semanas, pero la duración 29 semanas fue posible porque la AEMPS establece que “pacientes nuevos y pacientes recidivantes sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 8 y 24 del tratamiento total, los tres medicamentos pueden ser suspendidos en la semana 28 del tratamiento total”. De los otros 6 pacientes (75%), dos de ellos abandonaron el tratamiento por efectos adversos, tres por no responder al tratamiento y el último por tener una carga viral detectable tras 29 semanas de tratamiento.

<b>Paciente</b>	<b>VIH</b>	<b>Fibrosis</b>	<b>Tipo de paciente</b>	<b>IL28B</b>	<b>Duración (semanas)</b>	<b>Respuesta final</b>
1	No	F3	Nuevo	CC	29	Indetectable
2	No	F4	Nuevo	CC	10	Detectable
3	No	F4	Nuevo	CT	52	Indetectable
4	No	F3	No respondedor	CT	12	No respuesta
5	No	F3	No respondedor	CT	4	No respuesta
6	No	F3	Respondedor parcial	Desconocido	4	No respuesta
7	No	F4	Nuevo	CC	10	Indetectable
8	No	F3	Nuevo	CT	29	Recaída

De los 32 pacientes tratados con la triple terapia con TVP, 1 de ellos estaba coinfectado con VIH pero a pesar de ello, el Comité aprobó llevar a cabo el tratamiento ya que cumplía todos los requisitos necesarios para ello: ser genotipo 1, con fibrosis grado 3 ó 4 y estar tratado con un antiviral compatible con telaprevir. A pesar de ello, este paciente abandonó el tratamiento a los 11 días ya que no fue capaz de soportar los efectos adversos que le provocó (malestar general, náuseas y vómitos).

Esto podría hacernos pensar que quizás, los coinfectados con VIH tendrían menos capacidad de adherencia al tratamiento por los EAs que podrían producirles, ya que sumados a los que les produce el propio tratamiento para el VIH, podrían hacerles tener mayores dificultades

de cumplimiento. Pero esta afirmación no puede generalizarse ya que solo tuvimos un paciente con estas características.

Por otro lado, de los 31 pacientes restantes solo 1 no cumplió los requisitos establecidos por la AEMPS, ya que no se conoció el grado de fibrosis antes de iniciar el tratamiento. Se trató de un paciente respondedor parcial, con IL28B CT y que tras doce semanas de tratamiento tuvo que abandonarlo por sufrir una pancitopenia severa. Por ello, la respuesta final de este paciente fue de carga viral detectable, considerado como no respuesta al tratamiento.

Dentro del grupo de los otros 30 pacientes mono infectados tratados con TVP encontramos: 18 pacientes (60%) que formaban parte del grupo de pacientes nuevos que cumplían con los criterios establecidos por la AEMPS ya que tenían un grado de fibrosis F3 o F4; 3 pacientes (10%) respondedores parciales a un tratamiento previo con PEG-interferón + RBV, aptos para el tratamiento por poseer grado de fibrosis 3; 4 pacientes (13.3%) recaedores y por ello candidatos directos a la triple terapia y 5 pacientes (16.7%) no respondedores que tras 4 semanas de biterapia (lead-in) con PEG-INF y RBV y un descenso de más de un logaritmo de la carga viral (Cv), incorporaron telaprevir al tratamiento.

De todos los que iniciaron la triple terapia con TVP, solo 25 (78.1%) completaron el tratamiento. La duración ideal del tratamiento con TVP es de 48 semanas, pero igual que ocurre con boceprevir, algunos solo hicieron 24 semanas y esto es porque la AEMPS permite que “pacientes nuevos y pacientes recidivantes sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento total, P-IFN y RBV pueden ser suspendidos en la semana 24 de tratamiento”. Los otros 7 lo abandonaron, 5 de ellos por EAs (como el caso del paciente con VIH) y 2 por inefectividad.

<b>Paciente</b>	<b>VIH</b>	<b>Fibrosis</b>	<b>Tipo de paciente</b>	<b>IL28B</b>	<b>Duración (semanas)</b>	<b>Respuesta final</b>
1	no	F3	Nuevo	CT	24	No respuesta
2	no	F3	Nuevo	CC	24	Indetectable
3	no	F4	Nuevo	CT	43	Indetectable
4	no	Desconocido	Respondedor parcial	CT	12	Detectable
5	no	F3	Respondedor parcial	TT	48	No respuesta
6	no	F4	Nuevo	CT	48	Indetectable
7	no	F4	Nuevo	CT	48	Indetectable
8	no	F3	Nuevo	TT	25	Indetectable
9	no	F4	Respondedor parcial	TT	25	No respuesta
10	no	F3	Nuevo	CT	24	Indetectable

Paciente	VIH	Fibrosis	Tipo de paciente	IL28B	Duración (semanas)	Respuesta final
11	no	F4	Nuevo	TT	48	Indetectable
12	no	F4	Recaedor	CT	48	Indetectable
13	no	F3	Recaedor	Desconocido	48	Indetectable
14	no	F3	Respondedor parcial	CT	48	Indetectable
15	no	F2	Recaedor	CC	24	Indetectable
16	si	F3	Nuevo	CT	día 11	No respuesta
17	no	F3	No respondedor	TT	48	Indetectable
18	no	F3	Nuevo	CC	25	Indetectable
19	no	F3	No respondedor	TT	44	Recaída
20	no	F4	No respondedor	CT	52	Recaída
21	no	F4	Recaedor	CC	50	Indetectable
22	no	F4	Nuevo	CC	12	No respuesta
23	no	F4	Nuevo	CC	49	Indetectable
24	no	F3	Nuevo	CT	48	Indetectable
25	no	F3	No respondedor	CT	48	Indetectable
26	no	F4	Nuevo	CT	10	Indetectable
27	no	F3	Nuevo	CT	24	Indetectable
28	no	F4	No respondedor	CT	16	Recaída
29	no	F4	Nuevo	CC	10	Indetectable
30	no	F4	Nuevo	CT	29	Recaída
31	no	F4	Nuevo	CC	48	Indetectable
32	no	F3	Nuevo	CC	24	Indetectable

A lo largo del tratamiento se fue midiendo la carga viral (Cv) de los pacientes en las semanas 4, 12 y 24. De esta manera, se pudo valorar la adición o no del IP boceprevir o telaprevir (tras 4 semanas de lead-in) en aquellos pacientes que pertenecían al grupo de respondedores nulos a un tratamiento previo y que para continuar con la triple terapia necesitaban disminuir un logaritmo la CV.

Además esta medición a distintos tiempos permite valorar si la triple terapia estaba resultando efectiva o no en los pacientes.

En la siguiente tabla podemos ver el número de pacientes sobre los que se realizó la medida. En el caso de TVP observamos que en la semana 4 falta un paciente sobre el que no se realizó la medición. Es el paciente coinfectado con VIH que abandonó el tratamiento a los 11 días de comenzar.

Otro dato que queda reflejado en la tabla es como el número de pacientes va disminuyendo a lo largo de las semanas y esto es debido a los abandonos producidos.

<b>Tabla 7. Pacientes en los que mide la RVS</b>						
	<b>Telaprevir</b>	<b>%</b>	<b>Boceprevir</b>	<b>%</b>	<b>Biterapia</b>	<b>%</b>
RVS semana 4	31	96,9	8	100	2	100
RVS semana 12	28	87,5	6	75	2	100
RVS semana 24	26	81,3	3	37,5	2	100
Nº pacientes	32		8		2	

Por tanto, tras finalizar el tratamiento de la triple terapia con boceprevir y telaprevir podemos comparar los resultados obtenidos (Tabla 3.) con los datos disponibles de ensayos clínicos:

- Para TVP: De los 25 pacientes que completaron el tratamiento, obtuvimos
  - RVS en el 80%. El 52% de ellos eran pacientes nuevos (frente al 89% de los ensayos). El 16% pertenecían al grupo de recaedores (frente al 84% de los ensayos). El 4% era un respondedor parcial (frente al 61% de los ensayos) y el 8% eran no respondedores (frente al 31% de los ensayos).
  - Respuesta nula en un 12% de los pacientes: el 4% eran pacientes nuevos (frente al 10% de los ensayos) y el 8% respondedores parciales (frente al 73% en ensayos).
  - Recaída en el 8% de los pacientes. Todos ellos formaban parte del grupo de no respondedores (frente al 21% de los ensayos).
- Para BOC: De los 2 pacientes que completaron el tratamiento, la curación fue del 100%. Todos ellos eran pacientes nuevos, por lo que este porcentaje es mucho mayor con respecto al 66% obtenido en los ensayos de este IP.

Al comparar estos datos obtenidos con los ensayos clínicos existentes, podemos decir que la eficacia obtenida para telaprevir es menor de la esperada. Esto es debido a que la población de un ensayo recoge unas características ideales para realizarlo, en cambio en la cohorte de un hospital encontramos personas con condiciones, aptitudes y disposiciones muy diferentes a las deseadas.

Respecto a la ineficacia del tratamiento (11/40, es decir, 27.5%), la explicación es que existen mutaciones de resistencia en VHC que se van generando. Para estos pacientes aún quedan esperanzas ya que, a día de hoy, existen nuevos antivirales directos (daclatasvir, sofosbuvir, ledipasvir, simeprevir, ombitasvir, paritaprevir...) que se espera que tengan una mayor eficacia y seguridad.

Independientemente a ello se considera cualquier curación obtenida, a pesar de ser un número menor del esperado, es algo positivo tanto para el propio paciente como para el sistema sanitario.

Finalmente, es importante los resultados de seguridad hallados durante la triple terapia. Aunque en la tabla 4 quedaron recogidos todos los EAs que sufrieron, realizamos los siguientes comentarios sobre los más frecuentes:

-En el caso de los pacientes tratados con TVP, los EAs que más aparecieron fueron: Astenia (78% de los casos); anemia (72%); prurito (47%); trombopenia (44%); leucopenia (34%); exantema (34%); síndrome pseudogripal (28%); neutropenia (25%); insomnio y pérdida de peso (22%); náuseas, fiebre y tos aparecieron en el 19% de los casos.

-En los pacientes tratados con BOC, los EAs más comunes fueron: Anemia y astenia en el 63% de los casos; sequedad de mucosas (38%); neutropenia, leucopenia, trombopenia prurito, pérdida de peso, disgeusia y náuseas en el 25% de los casos.

La mayoría de estos efectos adversos aparecen en la misma proporción con respecto los EAs de los ensayos clínicos recogidos en las fichas técnicas de cada fármaco. Aunque para telaprevir, el 72% de anemia es superior al 32.1% de casos recogidos en los ensayos. En cambio, aparece exantema en un 34% de pacientes con respecto a un 55% en los ensayos clínicos.

Lo mismo ocurre con BOC. En el caso de la anemia, obtuvimos un 63% de casos con respecto al 49% de los ensayos clínicos y un 25% de neutropenia con respecto al 29% de los ensayos clínicos.

Esto se debe a que, como ocurrió con la eficacia, la población presente en un hospital es más heterogénea con respecto a los que se reclutan para un ensayo.

Además de estos efectos adversos nombrados, algunos pacientes sufrieron otros, pero en un porcentaje mucho menor. En la siguiente tabla vemos recogidos todos aquellos EAs (mayoritarios o no) que requirieron intervención por parte del médico:

<b>Tabla 8. Efectos adversos intervenidos</b>				
<b>Efectos adversos</b>	<b>Intervención médica</b>	<b>nº pacientes</b>	<b>Nº pacientes intervenidos</b>	<b>%</b>
Ansiedad	Ansiolíticos	3	3	100
Animo deprimido	Antidepresivos	3	2	66,7
Insomnio	Hipnóticos	8	5	62,5
Alteración de la función tiroidea	Ajuste de dosis del tratamiento del tiroides.	2	1	50
Neutropenia	Administración de G-CSF	10	4	40
Alteración oftálmica	Gotas oftálmicas	4	2	50
Trombopenia	Reducción de IFN	16	3	18,8
Diarrea	Loperamida	4	3	75

Efectos adversos	Intervención médica	nº pacientes	Nº pacientes intervenidos	%
Vómitos	Antieméticos	6	3	50
Cefalea	Analgésicos	2	1	50
Tos	Antitusivos	6	2	33,3
Dispepsia	Omeprazol	2	2	100
Síndrome miccional	Antibióticos	2	2	100
Placas eritematosas	Cremas	1	1	100
Dermatitis seborreica facial	Cremas	1	1	100
Aumento triglicéridos	Fibratos	4	2	50
Hiperglucemia	Metformina	2	1	50
Malestar abdominal	Omeprazol	2	2	100
Artromialgias	Analgésico	9	1	11,1
Nauseas	Primperan, Omeprazol	8	1	12,5
Alteración función renal	Reducen dosis de RBV	2	1	50
Infección de muela	Antibiótico	2	2	100
Fiebre	Paracetamol	7	1	14,3
Exantema	Antihistamínico y corticoide	11	9	81,8
Prurito	Antihistamínico y corticoide	17	9	52,9
Prurito anal	Antihistamínico y corticoide	5	2	40
Erupción cutánea	Antihistamínico y corticoide	7	6	85,7

La anemia fue el efecto adverso más frecuente en los pacientes tratados con cualquiera de los dos fármacos. La sufrieron 28 pacientes. En este caso se llevaron a cabo distintas intervenciones que la AEMPS había recomendado:

1. Reducción de dosis de ribavirina. Se evidenció un mayor ajuste de dosis de ribavirina para ambos IP respecto a los ensayos existentes (telaprevir 43.5% vs. 21.6% y boceprevir 40% vs. 26%).
2. Administración de eritropoyetina (EPO). Solo en boceprevir, 20% de los casos.
3. Reducción de RBV + EPO: 21.74% en telaprevir y 40% en boceprevir.
4. Reducción de RBV + EPO + transfusión de hematíes: Solo en telaprevir. 13% de los casos.

A pesar de todos estos efectos adversos, solo se produjo el abandono del 17.5% de los pacientes, es decir, de 7 pacientes (5 de telaprevir y 2 de boceprevir). Dos de ellos fueron debido a que sufrieron un pancitopenia severa provocada por el IP telaprevir. Y a pesar de las intervenciones realizadas (reducción de RBV y transfusión de hematíes) no se consiguió recuperar los niveles adecuados para poder continuar con la triple terapia. Los otros 5 pacientes que abandonaron el tratamiento fue debido a infecciones que requerían de un tratamiento que era incompatible con la triple terapia.

Pero valorando los datos en general, podríamos decir que las intervenciones realizadas fueron lo suficientemente adecuadas como para valorar de forma favorable la terapia. Una correcta comunicación e intervención por parte del médico respecto a la importancia de controlar los efectos adversos, junto con el ánimo del paciente, son dos puntos vitales para una correcta adherencia al tratamiento.

## **6. Conclusiones y Bibliografía.**

### **6.1 Conclusiones**

- Los 42 pacientes del Hospital Universitario Infanta Leonor candidatos a iniciar la triple terapia con Telaprevir y Boceprevir, cumplieron en el 97.6% de los casos con los criterios establecidos por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Respecto a la eficacia de la triple terapia podemos evaluarla como buena ya que: de los 42 pacientes que iniciaron el tratamiento, solo 27 lo completaron (25 de telaprevir y 2 de boceprevir); 7 pacientes (5 de telaprevir y 2 de boceprevir) lo abandonaron debido a los efectos adversos que sufrieron; 6 pacientes (2 de TVP y 4 de BOC) lo abandonaron por ineffectividad y 2 pacientes recibieron solo biterapia (PEG-interferón y ribavirina).  
De los que completaron el tratamiento se obtuvo: RVS en el 81.5% de los pacientes que completaron la triple terapia tanto con telaprevir como con boceprevir; no respondedores al tratamiento en un 11.1% y recaedores en el 7% de los casos.
- Respecto a la seguridad de la triple terapia podemos afirmar que el 97.5% de los pacientes sufrieron algún efecto adverso. Aunque solo 7 pacientes abandonaron el tratamiento debido a ello. Los demás consiguieron continuar gracias a la correcta intervención por parte del médico y a la disposición del paciente.
- Comparando los resultados de nuestro estudio con los de los ensayos clínicos existentes para estos dos inhibidores de proteasa, podemos decir que:
  - en cuanto a la eficacia, obtuvimos unos resultados menores a los esperados.
  - en relación a la seguridad, obtuvimos en algunos casos porcentajes similares de efectos adversos pero en otros hubo grandes diferencias con respecto a los ensayos.Esto ocurre porque la cohorte de pacientes estudiada en el Hospital Universitario Infanta Leonor es mucho más heterogénea con respecto a la de los ensayos.

## 7. Bibliografía

1. Bases de datos Farmatools® y Selene® del Hospital Universitario Infanta Leonor.
2. España. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. (2014). *Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes monoinfectados*.
3. Marrero-Álvarez, P., Gil-Gómez, I., Monte-Boquet, E., Lorente-Fernández, L. y Poveda-Andrés J.L. Estudio de utilización de boceprevir y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica. (2014). *Farmacia Hospitalaria*. Vol.38 N°1:30-37.
4. Colin W Shepard, Lyn Finelli, Miriam J Alter (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection [versión electrónica]. *Lancet infect Dis*, 5: 558-567.
5. J. F. Márquez-Peiró, C. Pérez-Peiró, J. Carmena-Carmena<sup>1</sup>, N. V. Jiménez-Torres (2006). Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C [versión electrónica]. *Farmacia Hospitalaria*. Vol. 30 N°3: 154-160.
6. Sangrador Pelluz, C., Maiques Llacer, FJ., Soler Company, E., Taberner Bonastre, P., Flores Cid, J. (2015). Análisis comparativo de la seguridad en la práctica clínica de boceprevir y telaprevir en el tratamiento de la hepatitis C. *Revista O.F.I.L.* Vol. 25 N°1: 19-22.
7. Gómez Álvarez, S., Ventura-Cerdá, JM., Guglieri-López, B., Ruiz-Millo, O., López-Montenegro Soria, MA., Climente-Martí, M. (2014). Incidencia y manejo de la toxicidad hematológica de telaprevir y boceprevir en las primeras 24 semanas de tratamiento. *Revista O.F.I.L.* Vol.24 N°4:213-222.
8. Ruiz Ramos, J., Lorente Fernández, L., Gil Gómez, I., Cueto Sola, M., Monte Boquet, E. y Poveda Andrés, J. L. (2014). Análisis de las causas de suspensión de tratamiento con triple terapia antiviral en pacientes con hepatitis C. *Farmacia Hospitalaria*. Vol. 38 N°3: 223-226.
9. Naggie, S., Patel, K. y McHutchison, J. (2010). Hepatitis C virus directly acting antivirals: current developments with NS3/4A HCV serine protease inhibitors [versión electrónica]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 65: 2063-2069.
10. España. Conselleria de Sanidad. Xunta de Galicia. (2009). *Guía de práctica clínica Hepatitis C* [versión electrónica]. Santiago de Compostela: Ofelmaga, s.I.
11. Bruguera, M. y Forns. X. (2006). Hepatitis C en España [versión electrónica]. *Medicina Clínica*. Vol. 127 N°3: 113-117.
12. Treatment Action Group. *Hepatitis C y el gen IL28B*. (n.d). . Disponible en: [http://www.treatmentactiongroup.org/sites/tagone.drupalgardens.com/files/201304/IL28B%20ESP\\_0.pdf](http://www.treatmentactiongroup.org/sites/tagone.drupalgardens.com/files/201304/IL28B%20ESP_0.pdf).
13. Sangrador Pelluz, C., Maiques Llacer, FJ. y Soler Company, E.(2013). Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica [versión electrónica]. *Farmacia Hospitalaria*. Vol.37 N°6: 489-493.

14. Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. 50. Alonso Fernández R (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014.
15. Jiménez Galán, R., Albacete Ramírez, Á., Monje Agudo, P., Borrego Izquierdo, Y. y Morillo Verdugo R. (2014). Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C [versión electrónica]. *Farmacia Hospitalaria*. Vol.38 N°3: 231-247.
16. Morillo Verdugo, R. y Romero Gómez. M. (2012). Un nuevo escenario terapéutico en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C [versión electrónica]. *Farmacia Hospitalaria*. Vol.36 N°6: 466-468.
17. *The hepatitis C virus*. PG, AKI, Zürich 2002 en [http://www.vhpb.org/files/html/Meetings\\_and\\_publications/VHPB\\_Meetings/geneva2002/S2AP1%20Grob.pdf](http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/VHPB_Meetings/geneva2002/S2AP1%20Grob.pdf).
18. Ficha técnica de telaprevir . Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf).
19. Ficha técnica Boceprevir. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf)
20. Aguilera Guiraoa, A., Romero Yusteb, S. y J. Regueiroa B. (2006). Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales [versión electrónica]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica*. Vol.24 N°4: 264-276.
21. Associació Catalana de Malalts d'Hepatitis. *Hepatitis C*. Disponible en : <http://asscat-hepatitis.org/hepatitis-c-informacion-general/>.
22. Triana Dopico, J. *Características genéticas y estructurales del virus de la Hepatitis C*. (2008).Cuba. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos65/genetica-hepatitis-c/genetica-hepatitis-c2.shtml>.
23. AIDS InfoNet. *Genotipos de la hepatitis C* (2014). Hoja informativa n°674. Disponible en [http://www.aidsinfonet.org/fact\\_sheets/view/674?lang=spa\\_](http://www.aidsinfonet.org/fact_sheets/view/674?lang=spa_)