

Resumen del Congreso AASLD 2019



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VIRICAS - SEIMC

Aspectos microbiológicos relacionados con el diagnóstico y eliminación de las hepatitis virales

Dr. Federico García

Servicio de Microbiología Clínica

Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Instituto de Investigación Biosanitaria Ibs.Granada

En este capítulo se van a comentar las siguientes comunicaciones:

- 1. Oral 116.- The global prevalence of Resistance Associated Substitutions (RASs) in “Unusual” HCV subtypes.**

- 2. Oral 164.- HCV testing and linkage to care in community supervision offices; great potential but persistent challenges.**

- 3. Oral 209.- Mental health and addictions clinics: a lean NP model of hepatitis C care.**

- 4. Póster 503.- The COBAS® plasma separation card represents a sensitive solution with a better stability than DBS for confirmation of HCV infection and viral monitoring.**

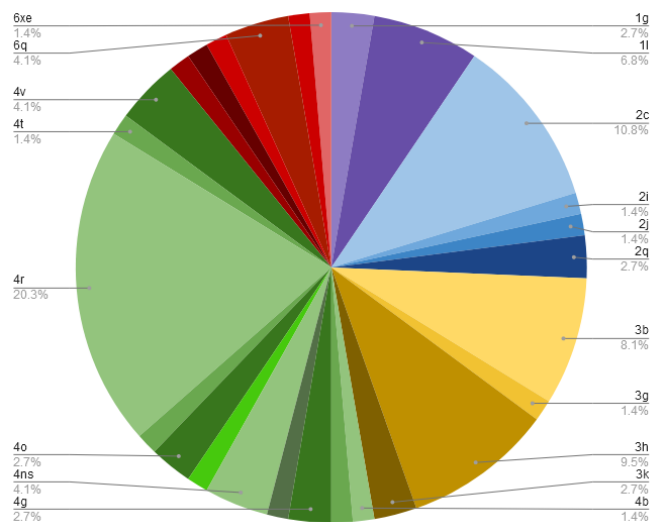
- 5. Póster 1658.- Clinical and virological characteristics of patients with chronic hepatitis C and failure to a Glecaprevir and Pibrentasvir (G/P) treatment in real world.**

The global prevalence of Resistance Associated Substitutions (RASs) in “Unusual” HCV subtypes. Stephanie Popping, Slim Fourati, Anita Howe et al. Oral 116

Objetivos: Caracterizar la prevalencia y el patrón de sustituciones asociadas a resistencia (RASs) en subtipos de VHC “no usuales”, definidos como GT1 no1a/b, GT2 no2a/b, GT3 no3a, GT-4 no4a/d, GT5, y GT6.

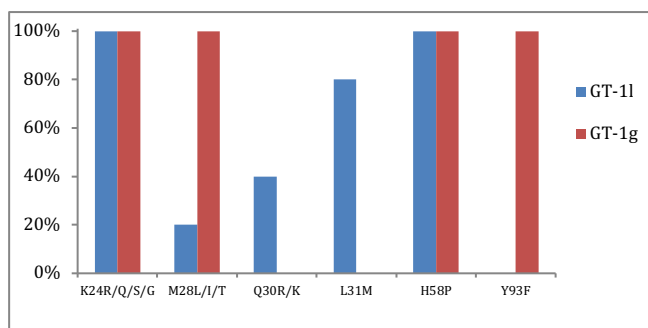
Métodos: Se han utilizado los datos de la base de datos SHARED (Surveillance of Hepatitis-C Antiviral Resistance, Epidemiology and methoDologies), seleccionando los casos de pacientes que no han conseguido respuesta viral sostenida, y que habían sido tratados con regímenes recomendados por las guías de EASL. El genotipo y subtipo se analizó a partir de las secuencias obtenidas para el análisis de RASs. Para este análisis, se han considerado aquellas RASs que se incluyen en la lista de las guías de EASL 2018.

Resultados: Se encontraron 74 subtipos no usuales, cuya distribución se muestra en la siguiente figura.

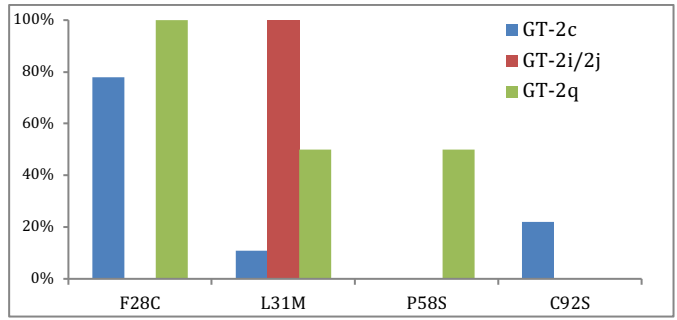


En el fallo, todos los casos mostraron RASs en NS5A, con una media de 3 RASs, independientemente del subtipo. La mayoría de los casos se detectaron en Francia (n=33), Italia (n=26) y Australia (n=12). En NS5A, todos los GT 1 (1l,1g) mostraron combinaciones de entre 3 y 5 RASs. La frecuencia de RASs en GT2 (2c, 2i/j, 2q) fue menor a la de otros genotipos y solo el 42% mostraron combinaciones de RASs. Todos los GT-3b, GT-3g y GT-3k fallaron con A30K + L31M, y los GT-3k presentaron patrones de RASs muy complejos (S24G + M28L + A30K + L31M + E62L ó S24G + A30K + L31M + E62L + Y93H). Con respecto a los genotipos 4, todos los GT4r (los mayoritarios), fallaron con 2-3 mas RASs en NS5A, detectándose patrones específicos de RASs en NS3 en los casos de subtipo 4g (R155Q/A156T/D168N, fallo a GZP/ELB). Finalmente, los casos de genotipo 6 (h/p/r/xe) mostraron entre 5 y 6 polimorfismos en NS5A asociados con una menor actividad de los inhibidores de NS5A, y todos mostraron RASs en 24, 28 y 30. En las siguientes figuras se muestran las RASs detectadas y su prevalencia en función a cada uno de los subtipos “no usuales”.

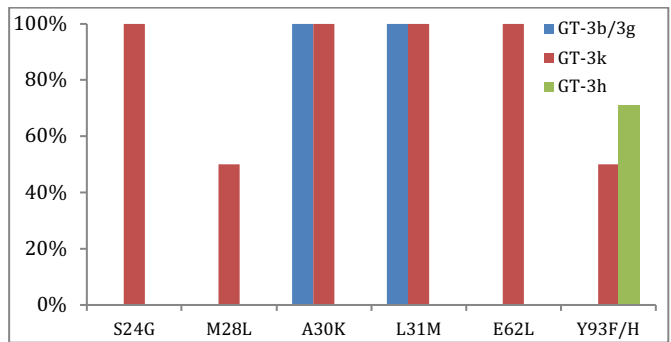
Genotipo 1



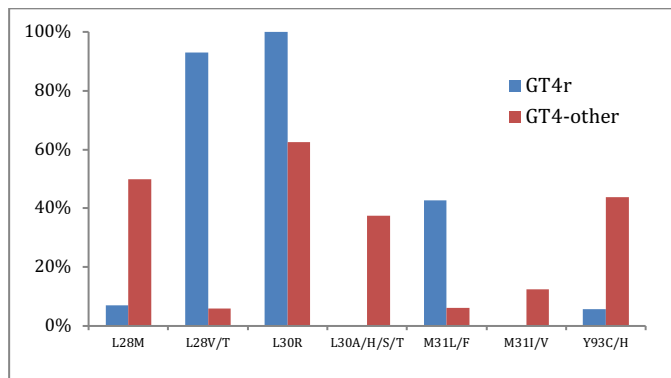
Genotipo 2



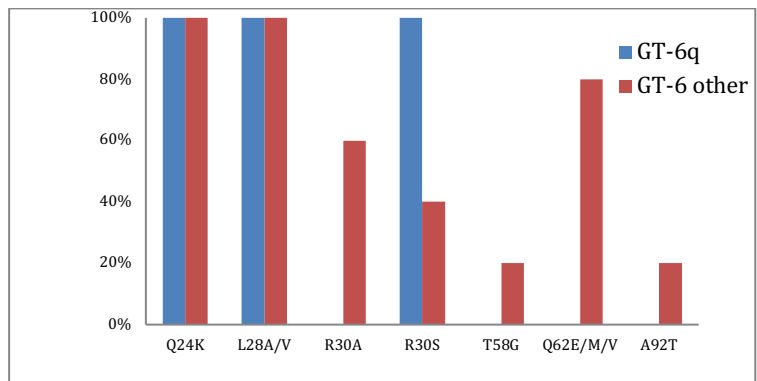
Genotipo 3



Genotipo 4



Genotipo 6



Conclusiones: Los autores concluyen que los subtipos “no usuales” GT-1l, GT-3b, GT-3g y GT-4r muestran una elevada prevalencia de RASs, lo que explica la baja eficacia de los AADs frente a estos subtipos, ya descrita previamente. Además, se describen nuevos subtipos con muy elevados niveles de resistencia GT3k y GT4g. La correcta caracterización de estos subtipos es fundamental en zonas como África y Asia, donde estos subtipos son tan frecuentes como los “usuales”, así como en países desarrollados con población migrante de estas regiones. Según los autores, estos resultados enfatizan en la necesidad de investigar las RASs en casos en los que se detecten estos subtipos, y en la caracterización de la actividad *in vitro* frente a las AADs de estos aislados.

Comentario: Hasta la fecha se han descrito 8 genotipos y hasta 84 subtipos de VHC. En tres trabajos recientes se han comunicado menores tasas de eficacia de los AADs en subtipos de VHC “no usuales”: en un primer estudio, realizado en Ruanda (Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4(2):119-126), los pacientes infectados por subtipo 4r consiguieron tan sólo un 57% de eficacia tras ser tratados con Harvoni; en un segundo estudio, realizado en Francia (Hepatology 2019; 69(2): 513-523), de nuevo los pacientes con subtipo 4r estaban sobrerrepresentados en la cohorte de pacientes que fallan a AADs, portando todos ellos combinaciones de al menos 2 RASs en NS5A, incluyendo al menos L28A/C/I/M/V y L30R; finalmente, en un estudio realizado en Reino Unido, la eficacia en el grupo de pacientes infectados por subtipos 1 noA, noB fue del 75%.

Este estudio aporta nuevas evidencias sobre el impacto de los subtipos “no usuales”. En esta ocasión se ha investigado en la colaboración internacional SHARED, de la que GEHEP forma parte a través de la cohorte GEHEP-004. Los resultados, una vez más, alertan de la posible falta de eficacia de los AADs en los pacientes infectados por subtipos no usuales (en este estudio en los subtipos 1l, 3b, 3g, 3k, 4g y 4r) en los que la combinación de múltiples RASs en NS5A se correlacionan *in vitro* con muy elevados niveles de resistencia.

En nuestro escenario puede parecer que esto vaya a tener escasa repercusión, ya que estos subtipos presentan una muy baja prevalencia en España. De hecho, GEHEP-004 sólo ha aportado 1 paciente a este estudio. Sin embargo, si conseguimos abordar la población migrante de países africanos y asiáticos que vive en España, y que en estos momentos sigue siendo una población con difícil acceso, estos subtipos serán cada vez más prevalentes. Para abordar la micro-eliminación en población migrante, es fundamental buscar alternativas a los ensayos comerciales de genotipado actuales, que en la mayoría de los casos sólo informan el genotipo, y que por lo tanto, se desconoce su capacidad de correcta caracterización de estos subtipos “no usuales”.

HCV testing and linkage to care in community supervision offices; great potential but persistent challenges. Emily Patry, Lauri Bazerman, Treniece Cady, et al. Oral 164

Objetivos: investigar nuevas estrategias de “*linkage to care*” para los pacientes con infección VHC, basadas en diagnóstico mediante técnicas rápidas y acompañamiento de pacientes, en poblaciones en libertad condicional en Rhode Island (RI).

Métodos: Los participantes en el estudio se seleccionaron en una de las oficinas de libertad condicional de RI. Los criterios de inclusión fueron: ser angloparlantes, sin diagnóstico previo conocido de VHC o VHC positivo pero sin historia previa de tratamiento. Tras obtener el consentimiento informado, a los pacientes se les realizaba un test rápido de determinación de anticuerpos en sangre dactilar (OraSure Technologies, Oraquick), y se completaba un formulario con información sobre demográficos, situación judicial, y uso de drogas. Los participantes con un test rápido positivo se ponían en contacto con un “acompañante” (patient navigator) que evaluaba las necesidades del paciente, y programaba una visita para completar el diagnóstico de hepatitis C y una cita para valoración de tratamiento. Todos los participantes recibían una gratificación de 25\$.

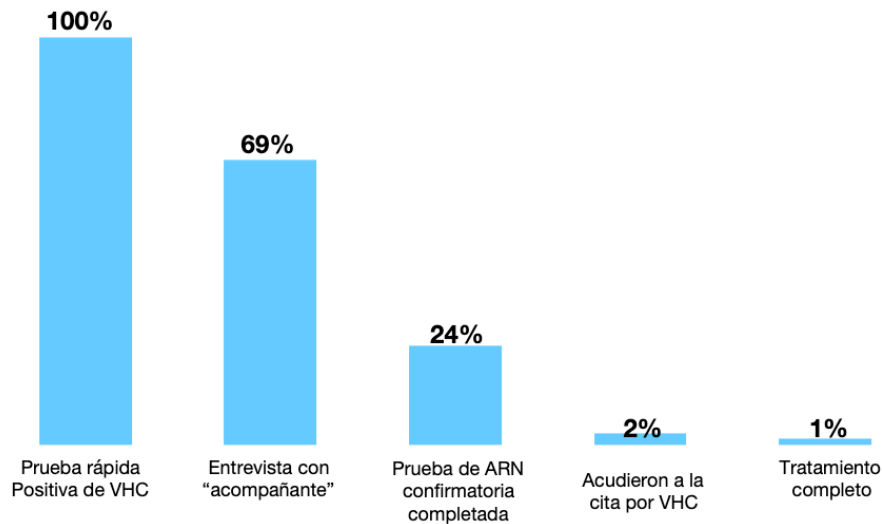
Resultados: Se incluyeron 400 participantes: 78% hombres, rango de edad de 19-70 años (RIQ 29-48); 40% blancos, 26% negros, 30% otros; 20% hispanos; 35% sin hogar; 86% con cobertura médica. Las características de historia previa de diagnóstico de VHC y los factores de riesgo se muestran en la Tabla:

Historial VHC/Factores de riesgo

n = 400	Negativo (n = 330)	Positivo (n = 70)	p
Test de VHC previo	200 (60.6%)	23 (32.9%)	<.0001
Diagnóstico VHC previo	5 (1.5%)	36 (51.4%)	<.0001
Trastorno mental	214 (64.8%)	54 (77.1%)	.046
Uso de drogas inyectadas, en cualquier momento	34 (10.3%)	59 (84.3%)	<.0001
consumo nocivo o peligroso de alcohol en los 12 meses previos (AUDIT)	17 (5.2%)	5 (7.1%)	.510

La prevalencia de anti-VHC fue del 18% (n=70); 48 pacientes (12%) accedieron a ser asistidos por su “acompañante”; las principales barreras al *linkage to care* identificadas fueron el desempleo y no disponer de medios de transporte para asistir a las visitas. La detección de anti-VHC se relacionó significativamente con ser mujer, hispano, sin hogar, y al uso previo de drogas (inyectadas y no inyectadas). Entre los 70 participantes con anti-VHC, sólo 17 (24%) completaron la confirmación del diagnóstico; sólo el 2% accedieron a evaluación para tratamiento, y el 1% han terminado el tratamiento. La siguiente figura muestra la cascada de tratamiento de la hepatitis C:

Cascada de tratamiento



Conclusiones: Las personas en libertad condicional presentan una elevada prevalencia de anti-VHC. Las oficinas de libertad condicional son una oportunidad para la búsqueda de casos y pueden servir como puerta de entrada para la cascada de tratamiento. Sin embargo, a pesar de el empleo de “acompañamiento”, aún existen numerosas y muy importantes barreras para el diagnóstico y tratamiento de esta población.

Comentario: para la eliminación de la hepatitis C es fundamental mejorar la cascada de tratamiento en las poblaciones vulnerables. En este trabajo, investigadores de EE. UU. proponen medidas de mejora para conseguir el acceso al tratamiento de una población marginal en ese país: las personas en privación de libertad que no están encarceladas (libertad condicional). Quizás en nuestro país esta población se haya abordado ya en su periodo de encarcelación, pero lo que me parece interesante para comentar son las medidas que se utilizan para conseguir que estos pacientes accedan al diagnóstico, que pueden ser exportables a grupos de población vulnerables

que podemos localizar en nuestro entorno. En primer lugar, es interesante que se haya elegido Oraquick para hacer el cribado; evidentemente para poder seleccionar a la población este método de cribado es muy útil, sobretodo por que evita cualquier tipo de extracción de sangre, incluso de la punción dactilar. En nuestra experiencia en cribado de poblaciones vulnerables, incluso la punción dactilar puede ser una barrera para el diagnóstico, ya que tanto los pacientes como los profesionales se muestran en ocasiones reacios a manejar cualquier tipo de muestra en la que haya sangre. De esta manera, al menos se evita realizar la punción dactilar en un buen número de pacientes. En los pacientes positivos, los autores establecen un sistema de “acompañamiento” (patient navigator), que se encarga del *counselling* y de la fidelización de los pacientes para poder acceder a una prueba de confirmación de viremia y a la evaluación de su hepatopatía. Es aquí donde se produjo la mayor pérdida de pacientes, ya que sólo el 24% de los pacientes con anti-VHC positivo completaron el diagnóstico con un test confirmatorio de viremia. En este sentido, haber conseguido una muestra de sangre seca para poder realizar algo lo más parecido al diagnóstico en un paso, determinando el ARN a partir de las muestras de sangre seca, seguro que hubiera contribuido a mejorar el dato del 24%. Aún así, los resultados de la cascada son descorazonadores ya que no se consigue llevar a los pacientes diagnosticados hasta el objetivo final: el tratamiento. Esta iniciativa pone de manifiesto una vez más que no sólo hay que simplificar el diagnóstico, hay que conseguir que el tratamiento sea accesible a este tipo de poblaciones. Disponemos ya de combinaciones y esquemas de tratamiento sencillos y simples. Habrá que ir pensando en hablar ya de

diagnóstico y tratamiento en un solo paso. Si sólo nos quedamos en el diagnóstico conseguimos poco o nada.

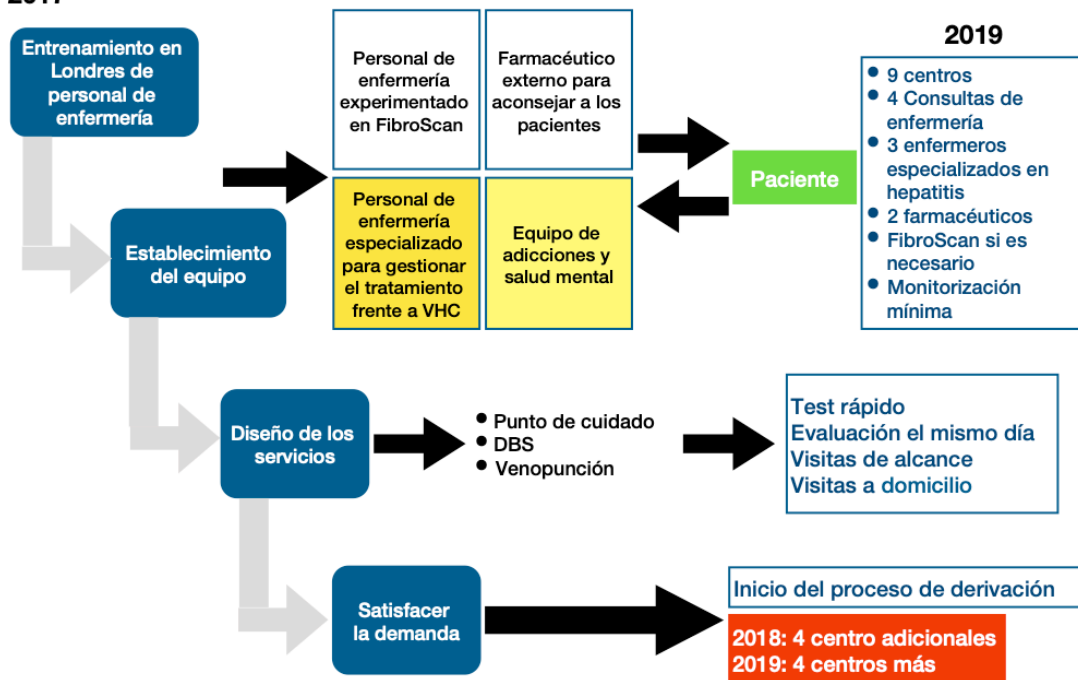
Mental health and addictions clinics: a lean NP model of hepatitis C care. Cheryl Dale, Julie German, Rania Rabie, Ken Lee and Mia Biondi-Oral 209

Objetivos: evaluar si el modelo “ir a donde los pacientes están” incrementaría el número de pacientes en los que se consigue iniciar tratamiento.

Métodos: En 2017, en Canadá sólo existía una consulta de enfermería de atención a hepatitis C en la Asociación de Salud Mental Canadiense. Aquí, los pacientes se valoraban por una enfermera experta en hepatología; en esta consulta colaboraba también personal de asociaciones de pacientes, además de recursos de diagnóstico y de farmacia. Esto, junto a la disponibilidad de test de sangre seca (dry blood spot-DBS) para poder determinar RNA y genotipo de VHC, de extracción de sangre, y de dar formación al personal no sanitario incrementó el acceso al tratamiento. En 2018, desde otras clínicas empezaron a referir pacientes a esta consulta, lo que resultó en la necesidad de iniciar 4 consultas más. La siguiente figura ilustra la metodología empleada

Métodos

2017



Resultados: En los dos años de funcionamiento de estas consultas, que conviven con múltiples centros de tratamiento de VHC, se han referido 1461 pacientes; de estos, 20 no eran virémicos. Hasta la fecha, 68 pacientes han recibido tratamiento, y 27 más han sido ya evaluados. En total 41 pacientes han completado el tratamiento. Todos los pacientes que han alcanzado ya las 12 semanas post tratamiento (n=30), han alcanzado respuesta viral sostenida y no ha habido ninguna reinfección. Aunque ha habido 9 pérdidas de seguimiento, el cambio de pacientes desde unas clínicas a otras no resultó una barrera. En 2019 se han abierto tres clínicas nuevas. En la actualidad, el 10% de los pacientes que se atienden en estas clínicas se refieren desde atención primaria, y clínicas de salud mental y adicciones en las que no se han implementado estas medidas. El desglose pormenorizado de los datos por centros se muestra más abajo.

Centro	Nº de pacientes referidos con VHC	RNA negativo	Pacientes que no acuden	Pacientes evaluados	Pacientes tratados hasta la fecha	Tratamiento pendiente	Pérdidas
1	79	10	5	69	44	19	4-LTF** 1-fallecido* 1-HCC***
2	42	3	2	40	18	16	5-LTF** 1-fallecido*
3	15	7	0	8	6	1	1-HCC***
Totales	146	20	9	117	68	27	13

*Muertes no relacionadas con enfermedad hepática.

**LTF: pérdida de seguimiento.

***HCC: hepatocarcinoma.

Los n°s pueden no corresponder ya que algunos pacientes referidos se mudaron dentro de nuestra propia red.

Conclusiones: El modelo de atención a VHC desde enfermería ha conducido a un proceso de cuidado simplificado, sin barreras y eficaz, donde los pacientes se sentían cómodos. A pesar de varios intentos fallidos de la atención de estos pacientes en hospitales, con este modelo se ha conseguido mejorar el “*linkage to care*” de pacientes con problemas de adicciones, y problemas graves de salud mental. Este método consigue un acceso rápido y con escasas barreras, y ofrece una aproximación individualizada a las necesidades de cada paciente, y puede ser un nuevo modelo a tener en cuenta para el cuidado de los pacientes con hepatitis C.

Comentario: En este trabajo encontramos una nueva estrategia para acceder a poblaciones vulnerables, en este caso pacientes que atienden consultas de salud mental. La población que atiende consultas de salud mental comparte, a menudo, varios de los factores de riesgo reconocidos para adquirir la hepatitis C: uso de drogas, abuso de alcohol, hábitos sexuales de riesgo. Esto hace que la prevalencia de anti-VHC y de infección activa por VHC sea mayor a la población general, y que este grupo deba

considerarse “*per se*” como un grupo de riesgo para adquirir la infección por VHC. Este trabajo se desarrolla en Canadá, país en el que el papel de enfermería en la eliminación de la hepatitis C está mucho más desarrollado que en el nuestro. En realidad, el modelo se importa desde Reino Unido, donde el personal de enfermería de salud mental recibieron una capacitación en hepatitis C. A partir de aquí se diseña una estrategia en la que se simplifica el diagnóstico, en este caso a través de gota seca (a diferencia del abstract anterior, aquí si se cuenta con personal de enfermería). Igualmente se simplifica la evaluación y el acceso al tratamiento, aproximándonos al “tratamiento en un solo paso”. Los resultados en la cascada del tratamiento en este caso son mucho mejores que en el anterior abstract: sólo hay 9 pérdidas de seguimiento, y se ha iniciado ya tratamiento en mas de la mitad de los pacientes. Además, estas clínicas se están estableciendo como referencia a donde derivar pacientes con patología psiquiátrica para ser tratados de su hepatitis por virus C. Estrategias como esta, en la que personal de enfermería, o incluso otro tipo de personal, adquiera competencias básicas en hepatitis C son, en mi opinión, imprescindibles si se quieren conseguir los objetivos de eliminación de la OMS.

The COBAS® plasma separation card represents a sensitive solution with a better stability than DBS for confirmation of HCV infection and viral monitoring. Nicole Krey, Matthias Hoppler, Annegret Becker, Sina Melzer and Ed Marins. Póster 503

Objetivos: Evaluar la sensibilidad y estabilidad de las tarjetas Plasma Separation Card (PSC) para la determinación de la carga viral de VHC.

Métodos: En una primera fase se estudiaron 50 muestras de sangre total EDTA, obtenidas por venopunción, de pacientes con infección activa por VHC; se añadieron 140 µL en cada uno de los tres pocillos de la PSC, se conservaron a temperatura ambiente y congeladas, y posteriormente se procesaron para comparar la capacidad de detección de ARN VHC y su correlación con la detección a partir de sangre total. Posteriormente se utilizó la PSC para determinar el límite de detección para la CV de VHC, utilizando diluciones seriadas (tres paneles con réplicas) del “Roche HCV secondary calibration standard”. Finalmente, se analizó la estabilidad de la muestra en PSC a 45°C y 85% humedad, en comparación con las tarjetas de papel Whatmann comúnmente utilizadas para “Dry Blood Spots” (DBS), utilizando muestras de plasma de 3 pacientes con carga viral (CV) entre 1.387 UI/mL y 1.865 UI/mL, utilizándolas para determinar la CV en los días 1, 7, 14, 21 y 28 tras su inoculación.

Resultados: En el estudio de correlación, la diferencia (media) entre conservar las PSC a temperatura ambiente o congeladas a -10°C fue de 0.04 log₁₀ UI/mL (95% IC, 0.00–0.07). La diferencia media entre los valores de CV en PSC y plasma fue de -1.63 log₁₀ UI/mL (95% CI -1.70– -1.57). El

coeficiente de correlación entre CV en PSC y plasma, en ambos métodos de conservación fue excelente ($R^2=0.94$).

El límite de detección de la CV de VHC utilizando PSC y el ensayo comercial disponible para CoBAS 6800 fue de 866 UI/mL (95% IC 698-1,153 UI/ml), y de 408 UI/mL (95% IC, 336–544 UI/mL) cuando se utilizó un prototipo específico para PSC que actualmente está en desarrollo.

(UI/mL)	Panel 1		Panel 2		Panel 3	
	n (#)	Acierto (%)	n (#)	Acierto (%)	n (#)	Acierto (%)
2400	23	100	24	100	24	100
1200	23	100	23	100	23	100
900	24	100	24	100	23	100
600	24	100	24	100	24	100
300	23	100	23	96	23	96
150	17	68	17	71	14	58
75	7	29	10	43	6	30
Control Negativo	0	0	0	0	0	0
Límite de Detección	336 (256–600)		405 (292–805)		466 (346–840)	
	408 (336–544)					

Las diferencias en el valor de CV (log UI/mL) entre las PSC y los DBS a los días 1/7/14/21/28, conservados a 45°C y 80% de humedad se muestran a continuación.

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	PSC	DBS	PSC	DBS	PSC	DBS
Día 1	N/A*	-0.01	0.18	0.02	0.14	-0.16
Día 7	0.15	-0.62	0.21	-0.78	0.03	-0.83
Día 14	-0.13	-0.83	-0.08	-0.79	-0.03	-0.87
Día 21	0.09	-0.88	-0.23	-0.73	0.15	-1.00
Día 28	0.15	-0.93	0.08	-0.84	0.04	-1.80*

Conclusiones: La correlación entre PSC y plasma es excelente y el límite de detección está por debajo de 1.000 UI/mL. Las PSC han demostrado tener mayor y mejor estabilidad que los DBS para la determinación de la carga viral.

Comentario: En la actualidad el acceso de determinadas poblaciones a las pruebas de diagnóstico representa una de las mayores barreras a la eliminación de la hepatitis C. La sangre seca en un papel de filtro (DBS) ha demostrado ser una excelente herramienta para conseguir abordar algunas poblaciones vulnerables. En España, diversos grupos (Dr^a Martró en Barcelona, Dr. Ryan en Madrid, Dr. Hernández-Guerra en Tenerife, y nosotros en Granada) hemos trabajado ya con tarjetas de DBS, fundamentalmente para facilitar el diagnóstico en centros de adicciones. En los dos primeros grupos, las tarjetas de DBS se han utilizado para protocolos caseros; en Canarias y en nuestro grupo hemos trabajado para la validación de estas tarjetas y su adaptación a los sistemas comerciales, que son los que están presentes en los laboratorios de diagnóstico. Tanto el grupo del Dr.

Hernández-Guerra como nosotros hemos demostrado que, con un protocolo sencillo de elución de la sangre desde el DBS, las muestras se pueden analizar en los analizadores CoBAS 4800 y 6800. El uso de estas tarjetas permite realizar lo que, gracias al grupo de Tenerife, se ha venido en llamar Diagnóstico Descentralizado Integrado, es decir se consigue traer las muestras de una forma sencilla y sin necesidad de personal de enfermería especializado, desde los centros donde están los pacientes a los hospitales en los que realizamos el diagnóstico.

Las tarjetas PSC se han venido utilizando desde hace muchos años para el diagnóstico descentralizado integrado de VIH. En países en vías de desarrollo, en los que el acceso a enfermería especializada en el entorno rural es inexistente, las tarjetas PSC vienen cubriendo una necesidad. Personalmente, desde que he tenido conocimiento de estas tarjetas he intentado disponer de ellas para hacer, a mi manera, lo mismo que nos muestran los investigadores de Roche en este trabajo. Para poder implementar el diagnóstico descentralizado integrado en los servicios de Microbiología en España, creo que disponer de un sistema comercial validado para nuestros equipos era totalmente necesario. Además, en este trabajo los investigadores demuestran que las PSC mejoran la sensibilidad de los DBS, mejoran la estabilidad del plasma y consiguen mejor rendimiento en condiciones extremas de conservación. Es cierto que, como sucede con los DBS, los valores de ARN de VHC en términos cuantitativos, cuando se comparan con los de plasma son menores (alrededor de 1,6 log menos), pero, ¿necesitamos el valor de carga viral para poder empezar a tratar?. En esta población lo que necesitamos es diagnosticar, y si esta población no

acude a primaria, entonces debemos ser nosotros los que acerquemos el diagnóstico a los pacientes. Estoy convencido de que esta tarjeta PSC nos ayudará a cubrir esta necesidad.

Clinical and virological characteristics of patients with chronic hepatitis C and failure to a Glecaprevir and Pibrentasvir (G/P) treatment in real world. Federico Garcia, Julia Dietz, Velia C Di Maio, et al. Poster 1658

Objetivos: presentar los datos virológicos de fallo a Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) y de rescate en vida real en un consorcio de cohortes europeas

Métodos: se han estudiado los datos disponibles en las bases de datos de resistencias de Alemania, España (GEHEP-004), en las que se dispone de las resistencias (secuenciación poblacional de NS3, NS5A y NS5B) de fracasos de más de 1200 pacientes. En este estudio se han seleccionado los fallos a G/P, analizando las sustituciones asociadas a resistencia (RASs) que confieren niveles de resistencia > a 2 FC (fold-change) a los antivirales de acción directa (AADs). La edad, sexo, duración de tratamiento (G/P), coinfección por VIH, cirrosis, y experiencia previa de tratamiento se recogieron de forma retrospectiva.

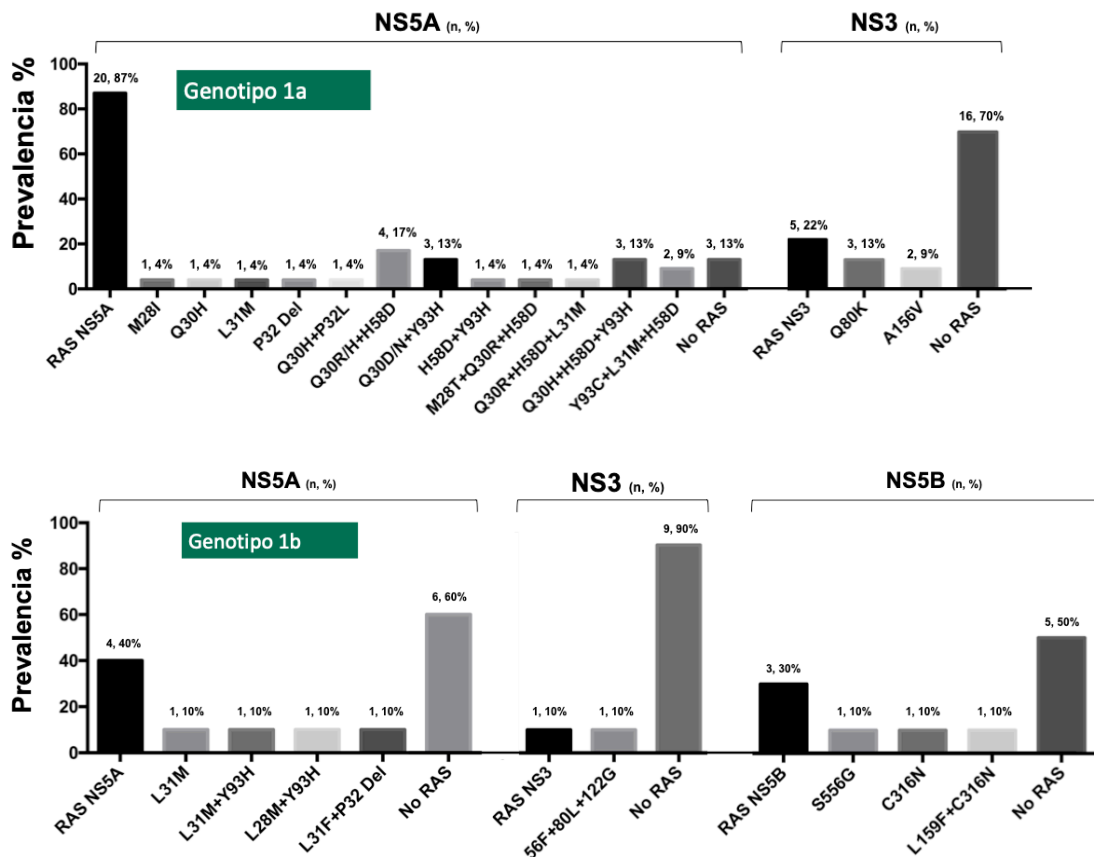
Resultados: Se presentan los datos de fallos de 90 pacientes, cuyas características se pueden observar en la siguiente Tabla:

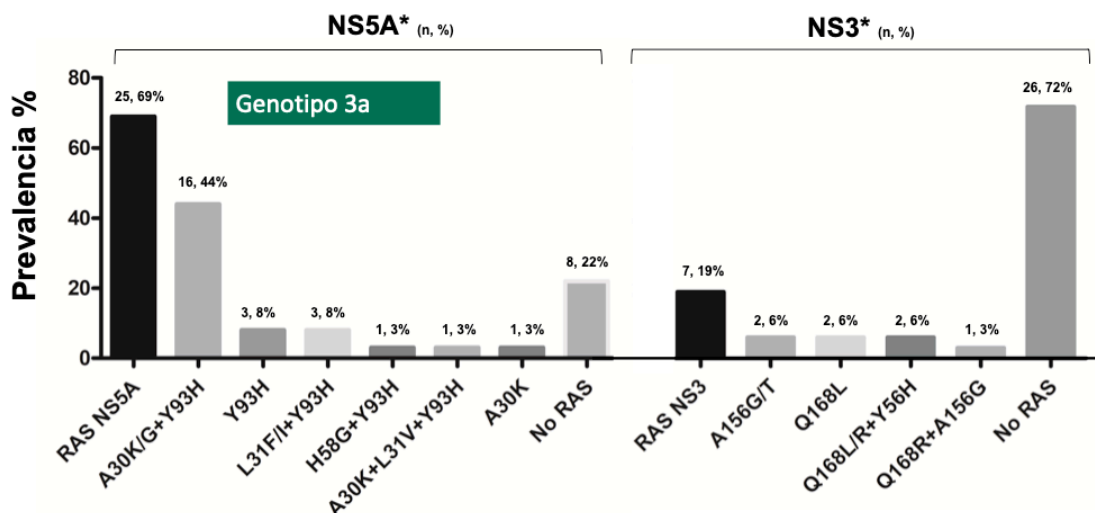
Población de estudio	n=90
Hombres: n; (%)	70/89*; (78.8%)
Edad (años): n; (IQR)	54; (45-63)
Carga viral [mediana log ₁₀ UI/ml; (IQR)]	6.11; (5.34-6.57)
Genotipo n; (%)	
1a	23; (25.6%)
1b	10; (11.1%)
2a/2c	3/17; (22.2%)
3a	36; (40.0%)
4d	1; (1.1%)
Cirrosis (>12,5 Kpa)	10/87*; (11.5%)
Coinfección HIV	7/87*; (8.1%)
Naïve	88; (97.8%)
G/P 8 semanas	80/88*; (90.9%)

* pacientes en los que se dispone del dato

En el estudio se encuentran RASs en NS5A en el 62.4% (53/85) de los pacientes que fallaron a G/P, en NS3 en el 15,6% (13/83), y en NS5B en el 3.8% (3/78). En el análisis virológico cabe destacar:

- De los pacientes que fallaron con RASs en NS5A, un elevado número lo hicieron con combinaciones de 2 y 3 RASs, con un gran compromiso de la actividad de los inhibidores de NS5A.
- El desarrollo de RASs fue diferente en función del genotipo de VHC. Las siguientes figuras detallan las RASs que se encontraron en función del genotipo.





c) En diez pacientes se encontró un patrón de resistencias muy complejo, que afectaba a más de una diana, especialmente a NS5A y NS3:

	Genotipo	NS5A	NS3	NS5B
1	1a	L31M+H58D+Y93C	A156V	WT
2	1a	Q30D+Y93H	Q80K	WT
3	1a	Q30R+H58D	A156V	WT
4	1a	Q30R+H58D	Q80K	WT
5	1b	L31M	WT	C316N
6	3a	A30K+Y93H	Q168L+A156G	WT
7	3a	A30K+L31V+Y93H	A156T	WT
8	3a	A30K+Y93H	Q168R+Y56H	WT
9	3a	A30K+Y93H	A156G	WT
10	3a	L31F+Y93H	Q168L	WT

Los autores presentan datos de retratamiento de 44 pacientes:

- 41/44 (93.2%) pacientes se han retratado con Sofosbuvir, Velpatasvir y Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX); en 8/41 (19.5%) pacientes se añadió ribavirina y en dos pacientes el tratamiento se extendió hasta 24 semanas.
- 3/44 (6.8%) pacientes se han retratado con Sofosbuvir and Velpatasvir.
- En los pacientes con dato de RVS12 disponible (n=36), la tasa de eficacia ha sido del 97.2% (35/36). Hasta la fecha, todos los pacientes retratados con VOX/VEL/SOF y dato disponible (n=33) han

conseguido RVS12. Entre los tres pacientes retratados con VEL/SOF, sólo 2 (66.7%) han conseguido RVS 12.

Conclusiones: Los autores concluyen que la mayoría de los fallos a G/P se han localizado entre pacientes infectados por genotipo 3a. Aunque hasta un tercio de los pacientes fallaron sin RASs, las RAS en NS5A fueron más frecuentes que en NS3. Las RASs en NS5A aparecieron frecuentemente en combinaciones de dos o tres RASs, con un impacto muy importante, in vitro, en la actividad de los inhibidores de NS5A, especialmente en genotipos 1a y 3a. Los datos de resistencias pueden ayudar a decidir el mejor régimen de retratamiento para los pacientes que han fallado a la combinación de G/P.

Comentario: Las tasas de eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC con G/P son muy elevadas, tanto en ensayos clínicos como en vida real. Por ello, los datos sobre la emergencia de resistencias tras fallar a G/P son escasos, y se limitan prácticamente a 22 pacientes de ensayos clínicos fase II/III. Además, los pacientes de ensayos clínicos se rescataron en su mayoría con la combinación de SOF y G/P. Por esto, los datos que presentamos en esta colaboración de cohortes europeas son de especial relevancia.

Este es el primer estudio en el que se presentan los datos de fracaso a G/P en vida real. Además es el primer estudio que incluye un número representativo de los genotipos más prevalentes en el mundo desarrollado. A diferencia de los datos previos obtenidos de ensayos clínicos aleatorizados, en vida real un tercio de los pacientes fracasaron sin RAS. Este hallazgo abre la puerta a que estos pacientes se pudieran retratar con regímenes diferentes de SOF/VEL/VOX.

Entre todos los factores clínicos y virológicos, el genotipo de VHC fue

un fuerte predictor asociado con el desarrollo de RAS tras el fracaso a G/P. La prevalencia de RAS fue mayor en los genotipos 1a y 3, especialmente en NS5A, que con frecuencia albergaba combinaciones de dos o más RAS con un gran impacto en la actividad de VEL y P. En este sentido, conocer el patrón de mutaciones en el fallo puede ayudar a considerar añadir ribavirina, o a incrementar la duración del retratamiento con SOF / VEL / VOX a 24 semanas.

En este estudio, el retratamiento guiado por resistencias con SOF/VEL/VOX fue altamente eficaz: hasta la fecha todos los fallos a G/P que se han rescatado con esta combinación durante 12 semanas, con o sin Ribavirina, y durante 24 semanas, han conseguido RVS.