

Resumen del Congreso AASLD 2020



**GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VÍRICAS - SEIMC**

Diagnóstico y eliminación de las hepatitis virales

Elisa Martró

Servicio de Microbiología, Laboratori Clínic Metropolitana Nord

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP)

CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Las comunicaciones seleccionadas son:

- 1. Su H Wang and Ruth Brogden. Automated viral hepatitis (HCV and HBV) screening: lessons on expansion & sustainability amidst the Covid-19 pandemic. Oral poster 947.**
- 2. Xavier Forns, Joan Colom, Montserrat García-Retortillo, et al. Point-of-care hepatitis C testing and treating strategy in people who inject drugs in harm reduction and addiction centers for hepatitis C elimination. Poster of Distinction 665.**
- 3. Alain H. Litwin, Paula J. Lum, Lynn E. Taylor, et al. A multisite randomized pragmatic trial of patient-centered models of hepatitis C treatment for people who inject drugs: the HERO study - hepatitis C real options. LO10.**
- 4. Edward J. Gane, Victor De Ledinghen, Douglas E Dylla, et al. Positive predictive value of SVR4 in patients who achieved SVR12 from phase 2 and 3 clinical trials with Glecaprevir/Pibrentasvir. Poster 884**
- 5. Etienne Sokal, Kathleen B Schwarz, Philip Rosenthal, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Children and Adolescents Aged 3 to 17 Years Old Through 24 Weeks Posttreatment. Poster 931.**

AUTOMATED VIRAL HEPATITIS (HCV AND HBV) SCREENING: LESSONS ON EXPANSION & SUSTAINABILITY AMIDST THE COVID-19 PANDEMIC

Objetivo: Evaluar el impacto de la COVID-19 en un programa de cribado automatizado de hepatitis víricas en el hospital *Saint Barnabas Medical Center* de Nueva Jersey (EE. UU.).

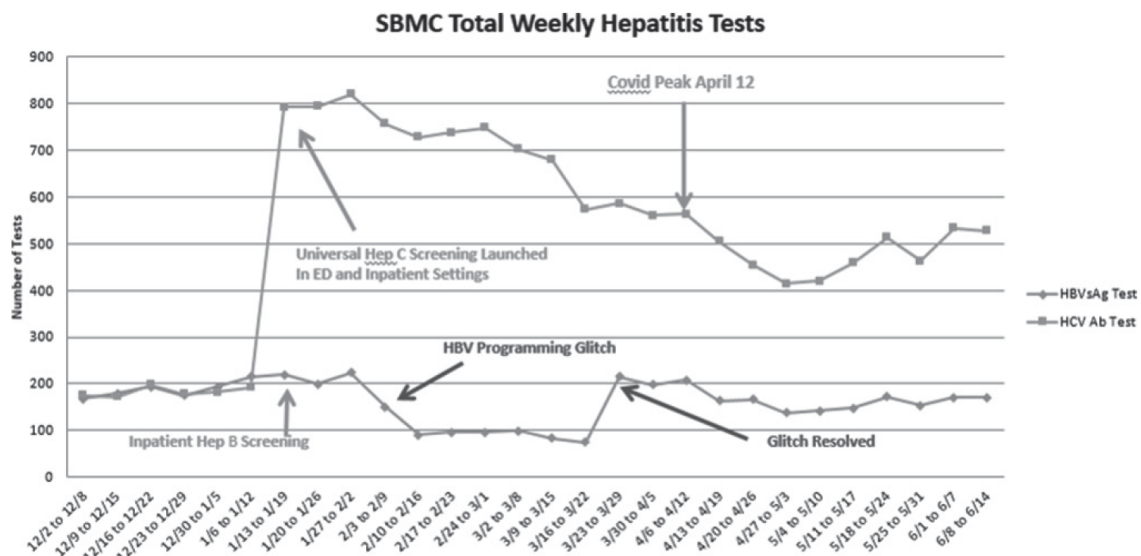
Metodología: En este centro ya en 2018 se inició un programa automatizado en el departamento de urgencias, centrado en las personas nacidas dentro de la cohorte de nacimiento de 1945-65 para el VHC, y en personas migrantes de países endémicos para el VHB. En enero de 2020, se amplió al entorno de pacientes hospitalizados y se modificó para incluir a cualquier persona mayor de 18 años de acuerdo con las recomendaciones de detección universal del VHC actualizadas de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) pero poco después del lanzamiento del programa, el hospital fue golpeado por la pandemia de COVID-19.

Para automatizar la detección se modificó la historia clínica electrónica de manera que la prueba del VHB se activa por el país de nacimiento o la raza del paciente, y la detección del VHC se activa por la edad (mayor de 18 años) y sin pruebas previas. Automáticamente se crean peticiones de laboratorio para el diagnóstico del VHC (prueba de anticuerpos con prueba del ARN refleja, lo que en España se ha denominado “diagnóstico en un solo paso”, en el documento de AEEH/SEPD/GEHEP), y para el diagnóstico del VHB (HBsAg), y se genera una notificación a enfermería sobre la elegibilidad del paciente para proceder a la educación de los pacientes. Las alertas de resultados positivos se envían automáticamente a enfermería, los médicos (medicina interna) y un navegador del paciente, el cual recibe un mensaje de texto seguro en tiempo

real y luego trabaja para garantizar la vinculación a la atención médica necesaria y realiza un seguimiento del paciente.

Resultados: De enero a junio de 2020, se evaluaron para VHC 13.239 pacientes; 194 (1,5%) fueron seropositivos (2,3% en urgencias y 1,4% en ingresados) y 41 (0,3%) fueron ARN-VHC positivos. Entre ellos, se iniciaron 37 tratamientos y hasta el momento se habían curado 31. Para el VHB, se evaluaron 3.205 pacientes; 25 (0,8%) fueron positivos para el HBsAg. Los tres principales países de origen para las pruebas de detección del VHB fueron Haití, Ecuador y Jamaica. Cuando esta estrategia se amplió a los pacientes hospitalizados, se realizaron 3.947 pruebas del VHC (representando el 29,8%) del total. Las personas nacidas fuera de la cohorte de nacimiento de 1945-65 (más jóvenes y mayores) constituyeron el 78% de los que se sometieron a la prueba del VHC y el 51% de los infectados detectados.

Conclusiones: Dado que la pandemia de COVID ha provocado una disminución general de la interacción con el paciente no-COVID y la atención hospitalaria y un aumento de los recursos hospitalarios desviados a COVID, el programa de detección automática de pacientes hospitalizados con hepatitis virales disminuyó como se esperaba con el volumen, pero no se detuvo y se mantuvo más alto que en 2019, antes de incluir la detección universal y en ingresados del VHC (Figura). Las tasas de vinculación a la atención especializada se mantuvieron altas, probablemente debido al navegador de pacientes y las opciones de telesalud. En general, este programa fue sostenible en medio de una pandemia.



Comentario: Este trabajo demuestra como la automatización del cribado del VHC y el VHB en urgencias, e incluso en pacientes ingresados, permite llevar a cabo la importante labor de identificación de infecciones potencialmente ocultas incluso en situaciones complejas como la de la actual pandemia de COVID-19.

En el congreso se han presentado también otros posters sobre iniciativas similares de cribado en urgencias con un rendimiento variable en función de las características concretas de implementación en cada centro (posters N° 643, 771, 858, 942, 951, 959 y 962). Estas iniciativas están relacionadas con el programa FOCUS de Gilead, que apoya en EEUU la detección del VHC y la vinculación con la atención en entornos de atención médica, con el objetivo disminuir el estigma asociado a las pruebas y el diagnóstico de estas hepatitis e implementar las guías del CDC y otras entidades reguladoras sobre del cribado del VHC.

A diferencia de EE. UU., en España en la reciente Guía de Cribado del VHC del Ministerio de Sanidad, no se recomienda el cribado de la infección por el VHC en personas sin exposiciones de riesgo, en base a la evidencia

disponible. Sin embargo, esta indicación será revisada en base a nuevos datos epidemiológicos y al informe solicitado a la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS acerca de la evidencia de la eficacia clínica y de la relación coste efectividad del cribado poblacional de esta enfermedad. En este sentido, un reciente artículo (Ledesma F, et al. Rev Esp Quimioter. 2020), después de realizar una revisión sistemática de la evidencia, ha concluido que los programas de cribado seguidos por el tratamiento con AAD son rentables no solo para la población de alto riesgo sino también para la población en general.

De hecho, uno de los trabajos presentado sobre cribado universal en urgencias (Llaneras J, et al., poster N° 858), se ha llevado a cabo desde el Hospital Vall Hebrón en Barcelona, por parte la Dra. Maria Buti y colaboradores. Este hospital ha implementado el cribado universal del VHC en personas a partir de los 16 años a las que se les solicitara una analítica en urgencias. Se encontró una seroprevalencia del 4,1% y una prevalencia de infección virémica del 0,9%, en los primeros 5.069 pacientes cribados (resultados preliminares). La enfermedad psiquiátrica y el consumo de alcohol fueron los principales factores de riesgo asociados a una prueba positiva, y casi la mitad de los casos hallados desconocía su infección.

En conclusión, el cribado en urgencias nos brinda la oportunidad de acercarnos tanto a población general como a grupos especialmente vulnerables, incluyendo los migrantes de países endémicos; la proporción que representen los colectivos de alta prevalencia en urgencias de cada hospital tendrá un efecto directo en el rendimiento del programa en porcentaje de positividad. Hay que tener en cuenta que para facilitar la vinculación de los casos detectados en este tipo de programas a los cuidados y al tratamiento

puede ser necesario personal dedicado al seguimiento de los pacientes diagnosticados.

**POINT-OF-CARE HEPATITIS C TESTING AND TREATING STRATEGY IN
PEOPLE WHO INJECT DRUGS IN HARM REDUCTION AND ADDICTION
CENTERS FOR HEPATITIS C ELIMINATION.**

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar las diferentes estrategias de cribado del VHC, vinculación con la atención y el tratamiento entre las personas que se inyectan drogas (PQID) con infección crónica en Cataluña.

Metodología: Se analizaron dos estrategias: Point-of-care (POC) “Test and Treat” donde se realizó el cribado, tratamiento y seguimiento del VHC en el mismo lugar versus “Standard-of-care” (SOC) donde las PQID con hepatitis C fueron remitidas al hospital para tratamiento y seguimiento. Estas dos estrategias se evaluaron por separado en los Centros de Reducción de Daños (CDR) con consumidores activos de drogas (6.878 personas) o en los Centros de Adicciones donde se subministra la terapia para la drogodependencia (13.944 personas en Cataluña). Para cada estrategia se diseñó un árbol de decisión diferente en base a la práctica clínica y la opinión del Panel de Expertos, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español y con un horizonte temporal de 18 meses. Todos los datos incluidos en el análisis se obtuvieron de la literatura y del Panel de Expertos. Los resultados en salud fueron: las pruebas del VHC, la vinculación con la atención médica, los resultados del tratamiento y la reinfección.

Resultados: En general, entre los individuos monitoreados en CRD, 3.178 (46%) fueron evaluados para la infección por VHC. En comparación con el SOC, el POC aumentó el acceso al tratamiento en un 57% (63% vs 6%). Entre los que comenzaron el tratamiento y lo continuaron, 64% vs 23% obtuvieron

una respuesta virológica sostenida (RVS). A pesar de que la tasa de reinfección fue un 4% menor con el POC en comparación con el SOC, se mantuvo por encima del 20% en ambas estrategias. En el POC, las pérdidas durante el seguimiento se redujeron en un 41%. En los centros de adicciones, 12.717 individuos (91%) fueron cribados usando ambas estrategias. En comparación con el SOC, el POC aumentó el acceso al tratamiento y la vinculación con la atención en un 19% junto con la RVS. Las tasas de reinfección entre los respondedores disminuyeron en un 6% (Tabla).

	Harm Reduction Centers		Addiction Centers	
	Point-of-care	Standard-of-care	Point-of-care	Standard-of-care
Individuals		6,878		13,944
Screening		46%		91%
RNA-HCV (+)		56%		18%
Linkage to care				
Start Treatment	63%	6%	53%	34%
Treatment				
SVR	64%	23%	84%	65%
No SVR	5%	5%	3%	4%
Loss follow-up	31%	72%	13%	31%
Reinfection	21%	25%	0%	6%

Conclusiones: La implementación del POC "Test and Treat" en los CRD y los centros de adicciones mejoró la aceptación de la vinculación con la atención, redujo las reinfecciones, y demostró ser una estrategia eficaz de salud pública en Cataluña. Aunque la detección del VHC y la reinfección en los CRD siguen siendo desafíos futuros, el POC ayudaría a lograr la eliminación del VHC según los objetivos de la OMS.

Comentario: En Cataluña se han llevado a cabo varios estudios en PQID que acceden a centros de reducción de daños o centros de tratamiento de las drogodependencias, tanto para facilitar el acceso al diagnóstico (Saludes V et al. Int J Drug Policy 2019 con muestras de sangre seca, y Saludes V et al. Int J

Drug Policy 2020 con GeneXpert) como también a través del diagnóstico y tratamiento *on-site* (Lens S et al., AASLD 2020 poster N° 922; García-Retortillo M et al., EASL 2020; entre otros a lo largo del territorio). En este estudio se elaboran modelos para extrapolar los porcentajes observados de cribado, viremia, acceso al tratamiento, curación y reinfección en estos estudios, a toda la población de PQID que accede a estos centros en Cataluña. Igual que ya se ha demostrado en varios países, como Escocia o Australia, y también en otras regiones de España (p.ej.: equipo del Dr. Manuel Hernández Guerra en Tenerife o del Dr. Pablo Ryan en Madrid), los modelos de diagnóstico y tratamiento en los centros que atienden a PQID permiten mejorar la cascada del VHC, limitando las pérdidas de seguimiento que se observan cuando se intenta derivar a estas personas a través de la ruta habitual de acceso al tratamiento en los hospitales. Estas estrategias son indispensables para poder alcanzar la micro-eliminación del VHC en este colectivo, si bien requieren la externalización tanto del diagnóstico, como de la evaluación clínica de la enfermedad hepática por parte del especialista, y también de la dispensación del tratamiento habitualmente restringido al ámbito hospitalario.

**A MULTISITE RANDOMIZED PRAGMATIC TRIAL OF PATIENT-CENTERED
MODELS OF HEPATITIS C TREATMENT FOR PEOPLE WHO INJECT
DRUGS: THE HERO STUDY - HEPATITIS C REAL OPTIONS.**

Objetivos: Se comparó la efectividad de dos modelos de tratamiento, navegación del paciente y terapia de observación directa modificada, administrada en programas de tratamiento con opioides y clínicas comunitarias.

Métodos: Se trata de un estudio multicéntrico (25 centros en 8 estados de EE. UU.) en PQID de manera activa (en las 12 semanas previas a entrar en el estudio). El tratamiento fue SOF/VEL durante 12 semanas, que se dispensó *on-site* en clínicas comunitarias y en centros de tratamiento con opioides. Todos los pacientes eran naïve al tratamiento con AAD, mono o coinfectados por el VIH, con cualquier genotipo del VHC. Los pacientes de ambos tipos de centros se aleatorizaron 1:1 en las dos ramas de estudio: la estrategia habitual de navegación del paciente (PN) para acceder al tratamiento (n=376), vs una estrategia de terapia directamente observada modificada (mDOT, n=379) físicamente en las clínicas comunitarias o virtualmente a través de una aplicación vía teléfono móvil. El objetivo principal fue comparar las tasas de RVS12 entre las dos ramas, si bien también se analizaron las diferencias y factores asociados al inicio de tratamiento del VHC, la adherencia (medida con un blíster electrónico) y el recibir el tratamiento completo (84 días).

Resultados: Los participantes fueron mayoritariamente hombres (70%), de edad media 43 años, 65% de raza blanca, 54% con situación de vivienda inestable, 65% desempleados. En cuanto a genotipos, el 72% tenía el genotipo 1, el 9% el 2 y el 18% el 3. El 20% presentaban coinfección con el VIH. El 71%

habían estado en tratamiento para la drogodependencia en los 3 meses previos al estudio, y el 76% se habían inyectado drogas durante las 4 semanas previas al estudio. En cuanto a las tasas de RVS en la rama mDOT vs PN, fueron del 58,5% vs 60,7% por intención de tratar (considerando todos los pacientes aleatorizados), del 71,9% vs 72,6% por intención de tratar modificada (considerando los pacientes que iniciaron tratamiento), y del 88,7% vs 90,6% por protocolo (considerando aquellos para los cuales se disponía del resultado de la RVS12); no se observaron diferencias significativas entre las dos ramas de estudio en ningún caso. En cuanto a factores predictores de una mayor RVS ajustados por rama de estudio y tipo de centro, se identificaron: la edad ≥ 40 años (OR=1,77), la etnia latina (OR=2,14), una vivienda estable (OR=2,56), el tratamiento con metadona en los 3 meses previos en comparación con la buprenorfina (OR=2,24), y no haberse inyectado en el último mes (OR=2,17). Una menor RVS se asoció a ≥ 30 días de inyección en los 3 meses previos (OR=0,66), la inyección >2 veces al día (OR=0,53), así como una prueba de tóxicos en orina positiva para metanfetamina, cocaína y opiáceos. En la cascada, las tasas de inicio de tratamiento (81,4 vs 83,6%), tratamiento completado (82,0 vs 83,3% de los que lo habían iniciado) y RVS (81,3 vs 80,7 de los que lo habían completado) no fueron significativamente diferentes entre las dos ramas de estudio. La adherencia disminuyó durante el tratamiento en todos los pacientes, especialmente en las clínicas comunitarias donde además no se observaron diferencias significativas entre las dos ramas de estudio (74,5 vs 72,7%), mientras que las proporciones más elevadas de adherencia se observaron en los programas de tratamiento con opioides en la rama de mDOT en comparación con la de PN (83,7 vs 75,3%, $p < 0,001$).

Conclusiones: En el ensayo con mayor número de PQID con inyección activa, más del 80% de los participantes iniciaron y completaron el tratamiento. Las tasas de RVS fueron similares en los modelos mDOT y PN, si bien con el modelo mDOT se consiguió una mayor adherencia al tratamiento en PQID en activo en programa de tratamiento con opiáceos. Estos resultados demuestran que se pueden obtener altas tasas de RVS en diferentes escenarios, ya sea con soporte de tipo mDOT o PN.

Comentario: En el congreso de este año el abordaje del tratamiento de las PQID a través de varios modelos de atención centrados en el paciente ha sido un tema ampliamente tratado. En este estudio en personas que se han inyectado drogas recientemente, las tasas de RVS son algo más bajas en comparación con otros estudios a nivel internacional, y además no mejoran en la rama de mDOT. En la presentación no se aportaron detalles en cuanto al efecto de las posibles reinfecciones vs fallo terapéutico, o el motivo de las pérdidas de seguimiento en las tasas de RVS; tendremos que esperar los resultados del seguimiento de hasta 36 meses después de la RVS. Lo que sí que se destaca en este trabajo es la importancia de poder mantener una elevada adherencia durante todo el tratamiento, hecho que sí que mejora en la rama mDOT.

En un trabajo relacionado (poster N° 915, Teti E, et al.) se estudia la eficacia de SOF/VEL en programas de tipo “test and treat” en PQID en activo en vida real en seis países incluyendo España, y demuestra una adherencia superior o igual al 90% en el 96% de los pacientes, con tasas de RVS del 97,7%. Por otro lado, en una reciente revisión sistemática de varios países (Grebely J, et al. Clin Infect Dis 2020) que ha evaluado la asociación entre el

tratamiento de la drogodependencia y el haberse realizado las pruebas de VHC, el tratamiento y la RVS en PQID con inyección reciente (últimos 12 meses), se han demostrado tasas de RVS entre el 64% y el 94% y haber recibido tratamiento para la drogodependencia recientemente no impactó en la finalización del tratamiento (OR=1,25; IC al 95%: 0,57-2,76) o en la RVS (OR=0,79; IC al 95%: 0,42-1,51). El tratamiento actual o reciente de la drogodependencia sí se asoció con un aumento de las probabilidades de recibir la prueba del VHC y el tratamiento con AAD entre aquellos que eran positivos para el ARN-VHC (OR=1,53; IC al 95%: 1,07-2,20).

Otros posters relacionados estudian el tema de la reinfección después del tratamiento con AAD en este colectivo de PQID con inyección activa. En un estudio de diagnóstico y tratamiento *on-site* en un centro de reducción de daños en PQID también en activo en Barcelona (Lens S, et al. poster N° 922), si bien la tasa de reinfección observada fue elevada (18 por 100 personas-año), y ésta tenía lugar relativamente pronto después del tratamiento (en el control de RVS12 el 22% de los pacientes presentó una reinfección). En el poster de Kattakuzhy S, et al. (poster N° 968) que presentó datos de un seguimiento de 2 años del estudio ANCHOR de tratamiento de una cohorte de pacientes de alto riesgo incluyendo PQID con inyección activa y personas con trastorno por consumo de opiáceos, encontraron unas tasas algo más bajas de reinfección (6,6/100 personas-año), y ésta tenía lugar más tarde después del tratamiento (mediana, 72 semanas; rango, 24-96 semanas).

Este tipo de estudios subrayan la importancia del cribado periódico del RNA-VHC en pacientes que siguen a riesgo de infección por el VHC después del tratamiento. Tal y como reflejan las guías del ECDC (Public health guidance

on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA, 2018), se recomienda repetir el cribado del VHC hasta cada 6 meses para aquellas PQID en riesgo continuo o más frecuentemente dependiendo de prevalencia/incidencia, mientras que en las guías clínicas europeas menciona el cribado anual (EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series, J Hepatol. 2020), o como mínimo anualmente en el Documento de Consenso de GEHEP junto con Socidrogalcohol, SEPD y SOMAPA, sobre el manejo de la infección por VHC en usuarios de drogas (Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020).

Por otro lado, no sólo la repetición de la prueba del ARN-VHC es importante sino también desarrollar estrategias educativas que permitan reducir el riesgo de reinfección en personas en personas que continúan consumiendo drogas por vía inyectada y que a menudo ya son usuarias de los centros de reducción de daños.

En conclusión, a pesar del uso de estrategias simplificadas de acceso al tratamiento, el grupo de PQID con inyección en activo aún plantea un reto en cuanto a pérdidas de seguimiento y reinfección, siendo necesarias estrategias de reducción de daños, cribado periódico y estrategias educativas para poder alcanzar la micro-eliminación.

POSITIVE PREDICTIVE VALUE OF SVR4 IN PATIENTS WHO ACHIEVED SVR12 FROM PHASE 2 AND 3 CLINICAL TRIALS WITH GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR

Objetivo: Este análisis tuvo como objetivo determinar el valor predictivo positivo (VPP) de lograr una respuesta virológica sostenida en la semana 12 postratamiento (RVS12) en pacientes con VHC que recibieron glecaprevir/pibrentasvir (G/P) en ensayos clínicos, sin cirrosis o con cirrosis compensada, que tenían ARN del VHC indetectable en la semana 4 postratamiento (RVS4).

Métodos: Se evaluaron dos conjuntos de datos de 20 ensayos clínicos de fase 2 y 3: (1) pacientes con una duración de tratamiento de G/P (8, 12 o 16 semanas) según ficha técnica (grupo 1) y (2) todos los pacientes, independientemente de la coherencia de la duración del tratamiento con la etiqueta actual (grupo 2). El VPP, el valor predictivo negativo (VPN), la sensibilidad y la especificidad se calcularon para lograr una RVS12 en ambos grupos, así como por la duración del tratamiento en el grupo consistente en la etiqueta. La RVS se definió como ARN del VHC <límite inferior de cuantificación (LLOQ).

Resultados: Se incluyó un total de 2890 pacientes en el grupo 1 (2582, 218 y 90 pacientes recibieron G / P durante 8, 12 y 16 semanas, respectivamente) y 4390 en el grupo 2. El VPP después de lograr una RVS4 fue >99% en todos los grupos y no varió según la duración del tratamiento (Tabla). No lograr RVS4 tuvo un VPN y una sensibilidad del 100% para todos dos grupos. La especificidad general fue del 79,5%, cosa que indica que el 79,5% de los pacientes que no alcanzaron una RVS12 tampoco había alcanzado una RVS4.

Parameter (%)	Overall (N=4390)	Label-consistent analysis with backward imputation			
		All patients (N=2890)	8-week G/P (N=2566)	12-week G/P (N=215)	16-week G/P (N=89)
SVR4	99.2	99.1	99.3	99.5	93.3
SVR12	99.0	98.9	99.1	99.1	93.3
PPV	99.8	99.8	99.8	99.5	100.0
NPV	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Sensitivity	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Specificity	79.5	81.3	79.2	50.0	100.0

Conclusión: Lograr una RVS4 fue altamente predictivo de la RVS a largo plazo para los pacientes tratados con G/P independientemente de la duración del tratamiento en los entornos de ensayos clínicos con un buen cumplimiento del tratamiento. Estos datos proporcionan la tranquilidad de que el seguimiento a largo plazo para confirmar la RVS puede no ser necesario. Para los pacientes con comportamientos de riesgo continuados o enfermedad hepática más avanzada, el seguimiento de la reinfección y/o progresión de la enfermedad sigue siendo importante.

Comentario: Realizar el control de la RVS a las 12 semanas post-tratamiento puede ser complejo, sobretudo en programas de micro-eliminación en poblaciones vulnerables más alejadas del sistema sanitario formal. Así mismo, la población con hepatitis C que recibe tratamiento en los hospitales es cada vez más joven, y con enfermedad hepática más leve por lo cual puede no requerir monitorización a largo plazo. Por otro lado, las pérdidas de seguimiento antes de alcanzar la RVS también representan un problema a la hora de estimar la cascada del VHC y evaluar programas de micro-eliminación, causando que en muchos casos se desconozca la proporción real de personas

curadas. Dado que la tasa de RVS es cada vez más alta, en las guías de práctica clínica (EASL 2020) se considera que la determinación de la RVS12 puede llegar a omitirse. De todas formas, acortar el tiempo necesario para determinar con seguridad si un paciente se ha curado a la semana 4 post-tratamiento como muestra este estudio puede ser muy útil, si bien sería conveniente confirmar estos resultados en estudios en vida real (fuera de los ensayos clínicos, y en colectivos donde la adherencia puede variar más).

Por otro lado, en el congreso se ha presentado también un trabajo en la India sobre la capacidad de la determinación de los niveles de ALT como alternativa al ARN-VHC en países donde las pruebas diagnósticas tienen un elevado coste que a menudo tiene que cubrir el propio paciente (Kottilil S, et al. poster N° 885).

Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Children and Adolescents Aged 3 to 17 Years Old Through 24 Weeks Posttreatment.

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de la combinación de Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) en pacientes pediátricos con infección crónica por el VHC y comparar su farmacocinética con la reportada en adultos.

Metodología: Estudio prospectivo abierto, no aleatorizado en el que se incluyeron pacientes de 3 a 17 años tanto naïve como con fracaso previo al tratamiento con interferón (en combinación con/sin ribavirina y un inhibidor de la proteasa). Los pacientes recibieron SOF/VEL durante 12 semanas. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de edad en función de la dosis recibida: grupo 1, con pacientes entre 12 y 17 años que recibieron un comprimido con 400/100 mg o dos comprimidos de 200/50 mg; grupo 2, pacientes con edades comprendidas entre 6 y 11 años recibiendo un comprimido de 200/50 mg o cuatro soluciones granuladas orales de 50/12.5 mg; grupo 3, con pacientes con edades entre 3 y 5 años con cuatro (peso superior a 17 kg) o 3 (peso inferior a 17 kg) soluciones granuladas orales de 50/12.5 mg. La variable desenlace primaria fue respuesta viral sostenida en la semana 12 tras terminar tratamiento. Se evaluó la emergencia de resistencias en los pacientes con fracaso virológico y los efectos adversos durante el tratamiento. Se evaluó la farmacocinética en 17 pacientes de cada grupo.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 216 pacientes, 102 (47.2%) en el grupo 1, 73 (33,7%) en el grupo 2 y 41 (19,1%) en el grupo 3. Ninguno de los pacientes incluidos presentaba cirrosis hepática. En la Tabla se muestran las características principales basales de la población.

	3–5 y n=41	6–11 y n=73	12–17 y n=102
Median age, y (range)	4 (3–5)	8 (6–11)	15 (12–17)
Female, n (%)	24 (59)	38 (52)	52 (51)
White, n (%)	32 (78)	66 (90)	74 (73)
Mean weight, kg (range)	19 (13–35)	30 (18–78)	61 (22–147)
Mean height, cm (range)	106 (86–126)	129 (107–159)	162 (129–188)
Mean BMI, kg/m ² (range)	17.0 (13.9–22.0)	17.5 (12.8–30.9)	22.7 (12.9–48.9)
HCV GT, n (%)			
1	32 (78)	56 (77)	77 (75)
2	6 (15)	2 (3)	5 (5)
3	2 (5)	11 (15)	12 (12)
4	1 (2)	4 (5)	2 (2)
6	0	0	6 (6)
Baseline HCV RNA ≥800,00 IU/mL, n (%)	20 (49)	35 (48)	59 (58)
TE, n (%)*	0	4 (5)	22 (22)
Cirrhosis, n (%)	0	0	0
Vertical transmission (infected mother), n (%)	40 (98)	69 (95)	91 (89)

Pegylated (PEG)–IFN (n=3), PEG–IFN+RBV (n=22), or PEG–IFN+RBV+telaprevir (n=1).

Un total de 199 pacientes alcanzaron RVS (92.1%). Por grupo de pacientes la tasa de RVS fue del 95% en el grupo 1 (97 de 102), 93% en el grupo 2 (68 de 73) y del 83% en el grupo 3 (34 de 41). De los pacientes que no alcanzaron RVS, solo 2 fueron por fallo virológico (1 recidiva en el grupo 1 y un paciente no respondedor en el grupo 3), siendo el resto por discontinuación del tratamiento o por pérdida de seguimiento. La paciente no respondedora (10 años) discontinuó el tratamiento en la semana 8 por falta de respuesta. La paciente con recidiva (17 años) discontinuó el tratamiento en la semana 4 por embarazo, presentando carga viral detectable a las 4 semanas tras retirada. Todos los pacientes con resistencias basales en NS5A alcanzaron RVS. La paciente no respondedora presentaba emergencia de la mutación en NS5A L31V en la semana 8 de tratamiento. La paciente con recidiva no presentó emergencia de mutaciones de resistencia. Tres pacientes presentaron efectos adversos grado 3-4 durante el tratamiento (2 en el grupo 1 y 1 en el grupo 2). Se reportaron 3 casos de efectos adversos graves con retirada de la medicación, incluyendo 1

caso de alucinaciones auditivas en una niña de 6 años que se resolvió al retirar la medicación, y 2 casos de escupir el medicamento acompañado de aumento de la actividad e irritabilidad. No se observó en ninguno de los pacientes ningún efecto sobre el crecimiento o el desarrollo. La farmacocinética observada fue similar a la reportada en los estudios realizados en población adulta.

Conclusiones: La combinación de SOF/VEL muestra una alta eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

Comentario: Actualmente la combinación de SOF/VEL para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC está aprobada en niños mayores de 6 años o con un peso superior a 17 kg. Por su parte, desde 2019, está aprobado el uso de Glecaprevir/Pibretasvir en niños mayores de 12 años. Dado que la presencia de cirrosis hepática y de hepatocarcinoma en esta población es rara (Indolfi et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2019) las guías de práctica clínica recomiendan esperar para implementar el tratamiento al menos hasta los 6 años. Sin embargo, pueden existir situaciones en las que se requiera la implementación de tratamiento en edades más precoces. Este estudio muestra que, en menores de 6 años, el tratamiento con SOF/VEL es seguro y eficaz, por lo que puede ser una excelente opción terapéutica en esta población. La gran ventaja de esta combinación es la posibilidad de alterar la dosis terapéutica en función del peso de paciente, así como la posibilidad de administrar el tratamiento en solución granulada oral.