

Éxito de los antivirales de acción Directa para hepatitis C en pacientes VIH-positivos de un hospital terciario, Lima, Perú

Success of direct-acting antivirals for hepatitis C in HIV-positive patients in a tertiary hospital, Lima, Peru

Jaime A. Collins^{1,2}, Elena R. Chamorro³,
Raúl A. Castillo¹, Grupo de estudio de SIDA
del Hospital Nacional EsSalud Guillermo
Almenara Irigoyen⁴

Collins JA, Chamorro ER, Castillo RA, Grupo de estudio de SIDA del HNGAI. Éxito de los antivirales de acción Directa para hepatitis C en pacientes VIH-positivos de un hospital terciario, Lima, Perú. Rev Soc Peru Med Interna. 2024;37(1): 21-24. <https://doi.org/10.36393/spmi.v37i1.825>

RESUMEN

Objetivo: presentar los resultados de la respuesta virológica a mediano plazo, a partir del éxito en la terapia con antivirales de acción directa (AAD) para hepatitis C crónica en la primera serie de pacientes VIH-positivos reportada a nivel nacional. **Material y métodos:** estudio longitudinal y prospectivo a partir de una serie de pacientes VIH-positivos con hepatitis C crónica tratados con AAD y con evidencia de éxito tres años antes. Esto se llevó a cabo entre junio y agosto de 2023, en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú. La respuesta virológica del virus de hepatitis C (VHC) se evaluó en términos de carga viral. **Resultados:** de los nueve pacientes incluidos en el estudio, dos eran mujeres (22 %). Un paciente recibió sofosbuvir y daclatasvir por separado (SOF + DCV), mientras que los ocho restantes sofosbuvir y velpatasvir en combinación de dosis fija (SOF/VEL). Todos los pacientes mantuvieron suprimida la carga viral del VIH en tanto que, a las 169 semanas, la del VHC se mantuvo indetectable, excepto en un paciente que presentó una carga viral elevada, lo que se consideró como un caso de hepatitis C recurrente (11 %). **Conclusión:** los resultados de la presente serie a 169 semanas son una muestra de los beneficios que se pueden obtener con los AAD para hepatitis C en la potencial erradicación de la enfermedad.

Palabras clave: Hepatitis C crónica. VIH. Antivirales. (DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Objective: to present the results of the virological response in the medium term, based on the success of therapy with direct-acting antivirals (DAA) for chronic hepatitis C in the first series of HIV-positive patients reported at national level.

Methods: longitudinal and prospective study from a series of HIV-positive patients with chronic hepatitis C treated with DAA and with evidence of success three years earlier. This was carried out between June and August 2023, at the Infectious Diseases Department of the EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital, Lima, Peru. The virological response of hepatitis C virus (HCV) was evaluated in terms of viral load. **Results:** of the nine patients included in the study, two were

- ¹ Servicio de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú.
- ² Profesor. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.
- ³ Unidad de Biología Molecular, Departamento de Patología Clínica, Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.
- ⁴ Grupo de estudio de SIDA: además, incluye a los doctores Ricardo Illescas, Juan Vega, José Hidalgo, Pablo Castro, José Magallanes, Raúl Salazar, Oscar Malpartida, Giancarlo Pérez, Fernando Soto, José Ballena. Jaime A. Collins: ORCID ID: 0000-0002-4168-3157
Elena R. Chamorro: ORCID ID : 0000-0001-5040-0641
Raúl A. Castillo: ORCID ID: 0000-0001-6316-3331



women (22%). One patient received sofosbuvir and daclatasvir separately (SOF + DCV), while the remaining eight received sofosbuvir and velpatasvir in fixed-dose combination (SOF/VEL). All patients maintained suppressed HIV viral load while, at 169 weeks, HCV viral load remained undetectable, except in one patient who presented an elevated viral load, which was considered as a case of recurrent hepatitis C (11%).

Conclusion: the results of the present series at 169 weeks are a sample of the benefits that can be obtained with DAAs for hepatitis C in the potential eradication of the disease.

Key words: Chronic hepatitis C. HIV. Antivirals. (MeSH-NLM)

INTRODUCCIÓN

Existe bibliografía limitada sobre la terapia con antivirales de acción directa (AAD) para hepatitis C crónica en nuestro medio. En julio de 2022 se publicó el primer informe sobre una serie de pacientes VIH-positivos¹, que arrojó resultados óptimos en términos de efectividad, seguridad y tolerabilidad. Por tanto, resulta pertinente presentar los resultados del seguimiento de la serie a tres años de registrada la respuesta virológica sostenida inicial, con un reporte centrado en el comportamiento de la respuesta virológica del virus de hepatitis C (VHC). Adicionalmente, se evalúan indirectamente los cambios en la fibrosis hepática en el único paciente con cirrosis de la serie.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Serie de casos, longitudinal y prospectivo.

Población de estudio

Estuvo conformada por una serie consecutiva de nueve pacientes, en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú, quienes entre noviembre de 2019 y julio de 2020, tuvieron un registro de respuesta virológica sostenida del VHC alrededor de 12 semanas después de haber completado un régimen estándar de AAD (RVS12), como fue reportado en un estudio anterior.¹

Evaluación de los pacientes

Luego de la terapia con AAD y según los lineamientos del programa de terapia antirretroviral del hospital, los pacientes continuaron con sus controles periódicos clínicos y de laboratorio sin que se aplicara alguna estrategia adicional especial dirigida al control de la hepatitis C crónica. Entre junio y agosto de 2023, los pacientes de la serie pasaron por un control de carga viral del VHC, marcando así el segundo control en tres años. Para el estudio también se tomaron en cuenta otras variables: edad actual, sexo y los últimos controles de la carga viral del VIH y de linfocitos T-CD4⁺. Adicionalmente, en el único caso con cirrosis de la serie se recabaron las pruebas de bioquímica y de imágenes del hígado con que se contaron.

Recolección de datos

Los datos de las cargas virales del VHC y del VIH, así como del recuento de linfocitos T-CD4⁺ se recabaron a partir de la base de datos del laboratorio de biología molecular del hospital. Por otro lado, los datos adicionales se recopilaban a través de la historia clínica electrónica de los pacientes con que se cuenta en la institución.

Tabla I. Características del control de los pacientes

Caso nro.	Sexo / edad	Controles de la carga viral del VHC post AAD ^a					Últimos controles de la TARV		
		1er control		2do control		Semanas transcurridas	Carga viral del VIH ^b		T-CD4 ⁺
		Fecha	Resultado	Fecha	Resultado		Fecha	Resultado	
1	M / 40	21/11/2019	ND ^c	23/06/2023	ND	187	16/08/2023	ND	700
2	M / 59	20/02/2020	ND	26/07/2023	ND	179	20/01/2023	ND	564
3	M / 58	4/04/2020	ND	29/08/2023	ND	177	14/04/2021 ^d	ND	786
4	M / 36	16/04/2020	ND	12/08/2023	ND	173	23/12/2022	ND	650
5	M / 46	21/04/2020	ND	7/07/2023	ND	167	11/10/2023	ND	1491
6	M / 40	21/04/2020	ND	12/07/2023	433 667	168	17/03/2023	ND	254
7	M / 74	28/05/2020	ND	13/07/2023	ND	163	27/02/2023	ND	679
8	F / 59	25/07/2020	ND	20/07/2023	ND	155	13/04/2023	ND	1056
9	F / 51	27/07/2020	ND	5/07/2023	ND	153	11/03/2023	ND	211

^a Carga viral del VHC: límite de detección en 53 UI por ml, Kit: Geneproof

^b Carga viral del VIH: límite de detección en 20 copias por ml (hasta el año 2022, Sistema Cobas 4800), y límite de detección en 40 copias por ml (a partir del 2023, Sistema Abbott 2000)

^c ND: resultado de carga viral no detectable

^d En noviembre de 2022, el paciente tuvo una carga viral del VIH no detectable en otro centro (< 40 copias por ml)

Análisis

Los datos fueron presentados y analizados con estadística descriptiva.

Aspectos éticos

Los casos se trataron de forma anónima para el estudio. No hubo un riesgo para los pacientes, dado que el estudio fue de tipo observacional.

RESULTADOS

La presente serie de pacientes estuvo conformada por siete varones y dos mujeres, cuyas características de control se presentan en la Tabla 1. Los casos fueron agrupados en orden cronológico ascendente, según la fecha del primer control virológico del VHC pos AAD (RVS12). El primer paciente recibió sofosbuvir y daclatasvir por separado (SOF + DCV), mientras que los ocho restantes, sofosbuvir y velpatasvir en combinación de dosis fija (SOF/VEL). Es importante indicar que entre el primer y segundo control de la carga viral del VHC transcurrieron 169 semanas, con una desviación estándar de 11 semanas. A su vez, todos los pacientes mantuvieron sus controles en nuestro centro, excepto uno (el tercer caso de la Tabla 1) que solo pudo continuar hasta mayo de 2021, pero pudo ser tomado en cuenta para el control de la carga viral del VHC, motivo del presente estudio. En todos los casos, los pacientes mantuvieron suprimida la carga viral del VIH, en tanto que la del VHC se mantuvo indetectable, excepto en uno que presentó una carga viral elevada (el sexto caso en la Tabla 1).

Por otra parte, resulta notable la evolución clínica que tuvo el único paciente con cirrosis de la serie. Se trató de una mujer (el octavo caso en la Tabla 1) que presentó ascitis marcada (siendo necesaria una paracentesis evacuadora de gran volumen), mientras se concretaba la adquisición de la terapia con SOF/VEL. En este caso, la ascitis desapareció algunos meses después de la terapia con AAD y no se ha vuelto a presentar hasta el presente. Adicionalmente, una elastografía hepática reciente mostró una fibrosis intermedia de 9.5 KPa (marzo de 2023, Fibroscan[®]), a la vez que el índice FIB-4 mejoró, pues pasó de 4.64 (en junio de 2019) a 1.97 (en julio de 2023). Sumado a ello, no se han registrado varices esofágicas o gástricas en ningún de los dos momentos, según sendas endoscopias. Asimismo, la morfología hepática actual es la habitual sin rastros de ascitis ni de hipertensión portal, según ecografía (en julio de 2023), a diferencia de la hiperecogenicidad difusa y heterogénea con ascitis marcada reportada cerca de cuatro años atrás (en octubre de 2019).

DISCUSIÓN

El presente estudio aborda la evolución virológica a mediano plazo de los nueve pacientes VIH-positivos tratados con éxito con AAD para hepatitis C crónica, quienes conformaron la primera serie reportada en nuestro medio. La respuesta virológica fue óptima en ambas enfermedades, excepto en un paciente en el que se detectó una recurrencia de la hepatitis C, lo que puede socavar los

esfuerzos por curar y erradicar la enfermedad en la era de los AAD².

En cuanto al diagnóstico, se sabe que una recurrencia puede producirse por una recaída o una reinfección, lo que puede distinguirse mediante pruebas de genotipo y filogénesis³, entre otros⁴, comúnmente no disponibles en el ámbito clínico real de cualquier nivel de atención médica. De igual modo, la reinfección es mucho más probable que la recaída^{3,5}, por lo que en la práctica una recurrencia puede ser asumida como una reinfección. Esto ocurre en la medida en que se mantengan las conductas de exposición al virus, como son el uso de drogas por vía intravenosa -infrecuente en nuestro medio- y el sexo sin protección, sobre todo el anal casual o grupal. En este sentido, en pacientes VIH-positivos de Europa y Norteamérica se ha documentado un mayor riesgo de reinfección de la hepatitis C en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y en quienes fueron tratados con una infección reciente de hepatitis C (en comparación con los que tuvieron una infección crónica).⁶ Asimismo, en pacientes VIH-positivos de Asia, específicamente en Taiwán, se ha documentado que el abuso de anfetaminas en HSH conforma un factor de riesgo independiente de reinfección de la hepatitis C.⁷ Estos factores se deben tomar en cuenta en el proceso de tratamiento para racionalizar los esfuerzos como programa en los subgrupos de pacientes con mayor riesgo. Pero ¿qué magnitud puede alcanzar el riesgo de reinfección de la hepatitis C en pacientes VIH-positivos? En general, el riesgo de la recurrencia reportado como densidad de incidencia puede fluctuar entre 23 y 67 por 1000 personas por cada año de seguimiento.^{3,5-7} Del mismo modo, el riesgo de la reinfección en la era de los AAD es similar al de la era de la terapia con interferones, lo que sugiere que la ocurrencia de dicho fenómeno depende más de la conducta de las personas que del tipo de terapia efectiva empleada.^{5,6}

En cuanto al tratamiento de la recurrencia de hepatitis C, la información es limitada. La guía americana no se aboca a este escenario⁸, mientras que la guía europea lo aborda marginalmente sin indicar cómo hacerlo.⁹ Sin embargo, resulta relevante destacar que ambas guías dedican una sección al tratamiento de la falla ante los AAD, es decir, al fracaso en obtener una RVS12, que es distinto. En este caso, debe tomarse en cuenta la historia de tratamiento y de preferencia con una prueba de resistencia, se puede optar por un esquema de AAD diferente, aunque en el caso de una recurrencia es posible usar el mismo esquema de AAD con el que se tuvo éxito y por la misma cantidad de tiempo. Al respecto, existen algunas experiencias reportadas que son valiosas de analizar.^{10, 11} Para la presente serie se ha planteado usar el mismo esquema de terapia con SOF/VEL por 12 semanas. No obstante, en el Seguro Social de Salud o EsSalud se requiere un dictamen aprobatorio del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), para ello se inició el trámite a través de una pregunta PICO.

Por otra parte, cabe destacar la evolución que ha tenido la única paciente con cirrosis de la presente serie. Las



evoluciones a nivel clínico, bioquímico y de imágenes mostraron un nivel de regresión de la afectación hepática por la enfermedad, consistente con otros reportes¹²⁻¹⁴ o revisiones.¹⁵ La regresión de la fibrosis puede documentarse incluso tempranamente, destacándose especialmente en pacientes con mayor grado de fibrosis. No obstante, un porcentaje importante de pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis clínica no ha logrado cambios significativos o claros, y se mantienen con estos niveles de afectación o compromiso.^{12,15} Además, tal regresión no parece ser afectada por la coinfección con el VIH¹², y la misma podría ser superior en la era de los AAD comparada con la obtenida en la era de la terapia con interferones.¹⁵

Antes de concluir, se debe indicar que la presente serie a la que se hace alusión es reducida y que esta es la principal limitación del estudio; pese a ello, ha sido suficiente para mostrar lo que puede ocurrir en el seguimiento de los pacientes exitosamente tratados.

Para culminar, los resultados a mediano plazo en la presente serie son una muestra de los beneficios que se pueden obtener en la era de los AAD para hepatitis C con miras no solo en la curación, sino en la potencial erradicación de la enfermedad, fin alcanzable solo con una política de Estado práctica en la que participen todos los involucrados alineados en un mismo objetivo. Adicionalmente, el estudio muestra el reto que se debe asumir en el ámbito clínico para evitar la recurrencia de la hepatitis C.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Collins JA, Chamorro ER, Loyola FV. Primer reporte en Perú sobre terapia con antivirales de acción directa para hepatitis C crónica en pacientes VIH-positivos. *Rev Gastroenterol Peru*. 2022;42(1):20-4. doi:10.47892/rgp.2022.421.1291.
- Burgui C, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Juanbeltz R, Úriz-Otano JI, Reparaz J, et al. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment and feasibility of hepatitis C elimination goal. *Postgrad Med*. 2023 May;135(4):352-360. doi:10.1080/00325481.2022.2141499.
- Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 15;62(6):683-694. doi:10.1093/cid/civ948.
- Minosse C, Gruber CEM, Rueca M, Taibi C, Zaccarelli M, Grilli E, et al. Late Relapse and Reinfection in HCV Patients Treated with Direct-Acting Antiviral (DAA) Drugs. *Viruses*. 2021 Jun 16;13(6):1151. doi:10.3390/v13061151.
- Huang P, Wang Y, Yue M, Ge Z, Xia X, Jeyarajan AJ, et al. The risk of hepatitis C virus recurrence in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals after achieving a sustained virological response: A comprehensive analysis. *Liver Int*. 2021 Oct;41(10):2341-2357. doi:10.1111/liv.14976.
- Hosseini-Hooshyar S, Hajarizadeh B, Bajis S, Law M, Janjua NZ, Fierer DS, et al. Risk of hepatitis C reinfection following successful therapy among people living with HIV: a global systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet HIV*. 2022 Jun;9(6):e414-e427. doi:10.1016/S2352-3018(22)00077-7.
- Cheng CY, Ku SY, Lin YC, Chen CP, Cheng SH, Lin IF. Incidence and risk factors of reinfection with HCV after treatment in people living with HIV. *Viruses*. 2022 Feb 21;14(2):439. doi:10.3390/v14020439.
- Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):686-721. doi:10.1002/hep.31060.
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- Carson JM, Hajarizadeh B, Hanson J, O'Beirne J, Iser D, Read P, et al; REACH-C Study Group. Effectiveness of treatment for hepatitis C virus reinfection following direct acting antiviral therapy in the REACH-C cohort. *Int J Drug Policy*. 2021 Oct;96:103422. doi:10.1016/j.drugpo.2021.103422.
- De La Espriella V, Urán JM, Orrego M, Navas MC. Reinfección por virus de la hepatitis C: revisión de tema y presentación de un caso. *Revista colomb Gastroenterol*. 2022;37(4):434-443. <https://doi.org/10.22516/25007440.917>
- Lledó GM, Carrasco I, Benítez-Gutiérrez LM, Arias A, Royuela A, Requena S, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS*. 2018 Oct 23;32(16):2347-2352. doi:10.1097/QAD.0000000000001966.
- Yoo HW, Park JY, Kim SG, Jung YK, Lee SH, Kim MY, et al. Regression of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma development after HCV eradication with oral antiviral agents. *Sci Rep*. 2022 Jan 7;12(1):193. doi:10.1038/s41598-021-03272-1.
- Faheem HA, Abdulmegeed NA, Hussein HA, Elmoursi AA, Elnaggar HTMY, Ghait RS. Impact of sustained virologic response in regression of portal hypertension in Egyptian patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and portal hypertension. *Egypt Liver J*. 2022;12(1):27. doi:10.1186/s43066-022-00188-x.
- Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1502-1520.e1. doi:10.1053/j.gastro.2020.09.065.

CORRESPONDENCIA:

Jaime A. Collins
jcollinslp@gmail.com

Fecha de recepción: 15-01-2024.

Fecha de aceptación: 19-02-2024.

Financiamiento: por los autores.

Conflicto de interés: ninguno, según los autores.

Contribución de autoría: los autores declaran haber manejado a los pacientes, haber concebido el trabajo, haber recolectado la información, haber buscado la bibliografía pertinente y haber aprobado la versión final del texto.