



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HEPATOLOGÍA I

Hepatitis C: Avances en el tratamiento

M. T. Rizo-Robles

Clínica de Hepatitis, Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "La Raza"

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 29 de junio de 2015

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo. Un número considerable de pacientes con hepatitis crónica C (HCC) desarrollará cirrosis o cáncer de hígado, complicaciones tardías con alta probabilidad de muerte. El objetivo principal del tratamiento de la HCC ha sido la curación de la infección, que puede asociarse con la resolución de la hepatopatía en los pacientes sin cirrosis, o reducir el riesgo de complicaciones cuando hay cirrosis.¹

Sin duda una de las áreas que está evolucionando y revolucionando en hepatología es el tratamiento de la HCC. Después de casi 20 años de utilizar como terapia estándar la combinación de Peg-interferón alfa más ribavirina (PegIFN + RBV) por 48 o 24 semanas con tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) de 50% en promedio en pacientes con genotipo 1 (G-1) y de 80% en pacientes con genotipos 2 o 3 (G-2, G-3),² aparecen los antivirales de acción directa (AAD) en 2011, que bloquean pasos importantes de la replicación del VHC y cuya combinación se asocia con tasas de RVS muy altas, impactando en la morbilidad de esta enfermedad.³ Los primeros AAD fueron los inhibidores de proteasa (IP) NS3/NS4 de primera generación boceprevir y telaprevir, que elevaron las tasas de RVS a 75%³ en pacientes infectados con G-1 al agregarse al tratamiento estándar PegIFN + RBV. Este beneficio se asoció con muchos efectos colaterales, interacciones con medicamentos y con la incomodidad de ingerir muchas tabletas para completar la dosis. Rápidamente apareció la 2ª generación de este mismo grupo de IP para G-1 y G-4, con menos efectos colaterales, una sola

pastilla al día y con similar tasa de RVS. Simeprevir (SMV) fue de los primeros en aprobarse en varios países del mundo. Siguió apareciendo más grupos de AAD, como el sofosbuvir (SOF), un inhibidor de polimerasa NS5B, el cual en triple terapia durante 12 semanas se relacionó con una RVS de 90% en pacientes con genotipos 1, 4, 5 y 6, y demostró que se podía acortar la duración del tratamiento sin afectar la eficacia y con buen perfil de seguridad. En genotipos 2 y 3 se reportaron mejores resultados.⁴ De ahí, al combinarse estos AAD sin Peg-IFN demostraron alta eficacia (RVS > 90%) con esquemas cortos de duración.⁵ Los nuevos AAD, como sofosbuvir (SOF), ledipasvir (LDP), daclatasvir (DCV), ombitasvir (OBV)/paritaprevir (PTV)/ritonavir (RTV) + dasabuvir (DSV) ya han sido estudiados y están aprobados en varias partes del mundo. Básicamente ya se utilizan como esquemas libres de interferón.⁵

Los estudios más relevantes sobre tratamiento de la HCC presentados en los recientes congresos internacionales de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) 2014 y de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) 2015 son básicamente estudios de la vida real con terapias aprobadas libres de interferón, manejo en poblaciones especiales y más fármacos en investigación.

Se presentaron resultados de los estudios TRIO Y TARGET, grandes cohortes de pacientes tratados con SMV y SOF en la vida real. Dieterich y cols.⁶ reportaron los resultados de TRIO, cohorte prospectiva observacional que evaluó los resultados de SOF + SMV en población heterogénea. Incluyó a

1,010 pacientes que iniciaron tratamiento antes de abril 2014; sólo terminaron 743 al momento del análisis. Las características relevantes de los pacientes incluidos fueron: edad media 57 años, 20% > 65 años, 66% era G-1, 20% G-2 y 11% G-3, y 34% tenía cirrosis. Las comorbilidades asociadas fueron diabetes y depresión. De forma global, 652 de 743 pacientes tuvieron RVS. En pacientes con G-1 el porcentaje de RVS fue: terapia triple 85%, SOF + RBV 78% y SMV + SOF ± RBV 90%. Se encontró diferencia entre la RVS de 76% con cirrosis contra 87% en no cirróticos.

Flamm y cols.⁷ presentaron un sub-análisis de TRIO en pacientes con cirrosis. Incluyó a 291 pacientes con G-1 (74%), G-2 (14%) y G-3(10%); 44% no había recibido tratamiento y 56% fue tratado con falla previa. En los pacientes G-1 que recibieron PegIFN/RBV + SOF la RVS global fue de 70% y con el esquema de SOF+ SMV± RBV fue de 75%. En este grupo no se reportó diferencia entre los pacientes sin tratamiento previo y los tratados previamente. Se concluyó que las tasas de RVS son más bajas en todos los grupos que en los estudios clínicos pivote de estos fármacos.

Jensen y cols.⁸ presentaron resultados de TARGET, un estudio multicéntrico longitudinal observacional de pacientes tratados con ADD en la práctica real. Se incluyeron 1107 pacientes, con resultados similares al estudio TRIO. Las combinaciones más utilizadas fueron SOF + SMV ± RBV. En los pacientes G-1, la RVS a la semana 4 fue de 86% con SOF + SMV y similar cuando se agregó RBV; no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes sin tratamiento previo y los ya tratados.

Un reporte interesante fue por presentado por Reddy y cols.,⁹ un sub-análisis del estudio TARGET que incluyó a 277 pacientes cirróticos con una escala de MELD > 10 e incluso pacientes descompensados para evaluar eficacia y seguridad en este grupo; 217 pacientes completaron el tratamiento y el seguimiento. Los pacientes con G-1 recibieron SOF + SMV obteniendo RVS de 74%, los pacientes con G-2 recibieron SOF + RBV con RVS de 83% y aquéllos con G-3 de 39%. La RVS según el MELD en G-1 fue: MELD 10-15, 73%; MELD 16-21, 70%, y MELD > 21 100%. Se presentaron recaídas, escapes virales durante el tratamiento y no respondedores. En un análisis multivariado, la albumina normal o > 3 fue un predictor de respuesta positiva y las bilirrubinas elevadas un factor predictor de respuesta negativa.

Saxena y cols. presentaron otro sub-análisis del estudio TARGET¹⁰ de pacientes cirróticos con disfunción renal. El régimen más utilizado fue SOF + SMV en pacientes con diferentes grados de disfunción renal, obteniéndose tasas de RVS de 81 a 88% a la semana 12, sin diferencias significativas acordes con la tasa de filtración glomerular. Sin embargo, un porcentaje bajo de pacientes presentó deterioro de la función renal, sobre todo aquéllos con filtración glomerular < 30 ml/min.

Pockros y cols.¹¹ presentaron el estudio RUBY 1, un estudio multicéntrico abierto fase II-b que evalúa 12 semanas de tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV, (OBV/PTV/RTV + DSV ± RBV) en pacientes sin tratamiento previo, no cirróticos con insuficiencia renal crónica. Hasta el momento del corte de este estudio, 10 pacientes de 10 alcanzaron RVS a la semana 4. No se presentaron efectos colaterales severos durante el tratamiento ni disfunción renal significativa.

Kwo¹² presentó el estudio OPTIMIST-1, que consiste en SOF + SMV por 8 semanas vs. 12 en pacientes sin tratamiento previo G-1 no cirróticos. Es un análisis primario del estudio multicéntrico randomizado, con el antecedente de que en estudios previos en los que se comparó la misma combinación 24 vs. 12 semanas no se encontraron diferencias en RVS en el tiempo de administración. Los resultados de este estudio reportaron con el tratamiento de 12 semanas de pacientes no cirróticos RVS de 97% y disminuyó a 83% al acortarse la terapia a 8 semanas.

Finalmente comentaré estudios fase II/III con grazoprevir (GZR) IP NS3/4 / elbasvir (EBV) I NS5A en G1, 4 y 6. Zeuzem¹³ presentó el estudio C-EDGE-TN, un estudio internacional, randomizado, ciego y placebo-controlado. Se incluyeron 421 pacientes sin tratamiento previo con 22% de cirróticos, a los que se administró tratamiento por 12 semanas y se obtuvo una RVS global de 95%; por genotipos: G-1 92% y G-4 100%. El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes.

Forns¹⁴ presentó el estudio C SALVAGE, GZR + EBV ± RBV para pacientes con fallas a IP reportándose tasas altas de RVS de 96 a 100%.

Poodard F.¹⁵ presentó el estudio SWIFT que evalúa la combinación de GZR/EBV + SOF comparando 4, 6, 8 y 12 semanas de tratamiento en pacientes G-1 con y sin cirrosis sin tratamiento previo y reportó RVS > 80% a la semana 4 con la administración de 8 semanas de tratamiento en pacientes cirróticos y no cirróticos; éstas son conclusiones preliminares.

Para concluir, se presentaron las Recomendaciones de Tratamiento de Hepatitis C 2015¹⁶ emitidas por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) con los lineamientos para seleccionar mejor al paciente que debe recibir las opciones disponibles de tratamiento, manejo y vigilancia adecuada de acuerdo con el esquema seleccionado en la Comunidad Europea. Conocerlas nos ayudará a aprender e ir definiendo la selección y evaluación de los pacientes que deben recibir tratamiento con los nuevos esquemas libres de interferón que ya están llegando a este país.

Financiamiento

La autora no recibió financiamiento para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Sem Liv Dis* 2011; 31:331-339.
2. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139:1593-1601.
3. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype
4. infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-1206.
5. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368:1878-1887.

6. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61:373-395.
7. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real world, heterogeneous population [abstract 46]. *Hepatology* 2014; 60(Suppl S1):220A.
8. Flamm S, Bacon B, Dieterich D, et al. Evaluation of efficacy of sofosbuvir and simeprevir based regimens in a real life population of 345 HCV patients with cirrhosis: data from the TRIO network [abstract 983]. *Hepatology* 2014; 60(Suppl S1):677A.
9. Jensen D, O'Leary J, Pockros P, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: Real world experience in a diverse, longitudinal observational cohort [abstract 45]. *Hepatology* 2014; 60(Suppl S1):219A.
10. Reddy R, Lim JK, Di Bisceglie, et al. All oral HCV therapy is safe and effective in patients with decompensated cirrhosis. Intern Report from the HCV TARGET-1 Real World Experience [abstract O007]. *J Hepatol* 2015; 62(Suppl1):S193.
11. Saxena V, Korashy FM, Sise M, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with reduced renal function: real-world experience from HCV-TARGET [abstract LP08]. *J Hepatol* 2015; 64(S1):S267.
12. Pockros P, Reddy K, Mantry P, et al. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV Gt1 infection in patients with severe renal impairment or end stage renal disease: The RUBY-1 Study [abstract LO1]. *J Hepatol* 2015; 64(S1):S257.
13. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, et al. A phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 12 and 8 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1 [abstract LP14]. *J Hepatol* 2015; 64(S1):S270.
14. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy K, et al. The phase 3 C-EDGE treatment naïve (TN) study of a 12 week oral regimen of grazoprevir (GZR,MK-5172)/elbasivir (EBR,MK 8742) in patients with chronic HCV genotype (GT) 1, 4 or 6 infection [abstract G07]. *J Hepatol* 2015; 62(S1):S213.
15. Fornis X, Gordon S, Zuckerman E, et al. C-SALVAGE: grazoprevir (GZR:MK-5172) elbasivir (EBR:MK 8742) and ribavirina (RBV) for chronic HCV genotype 1 (GT 1) infection after failure of direct-acting antiviral (DAA) therapy [abstract O001]. *J Hepatol* 2015; 62(S1):S190.
16. Poodard F, Lawits E, Gutierrez J, et al. C-SWIFT: grazoprevir/elbasvir + sofosbuvir in cirrhotic and non cirrhotic, treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for duration of 4, 6, or 8 weeks and genotype 3 infection for duration of 8 or 12 weeks [abstract O006]. *J Hepatol* 2015; 62(S1):S192.
17. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>.