



LO MEJOR DE ...

## Lo mejor de AASLD 2016

R. Malé-Velázquez

*Instituto de Salud Digestiva y Hepática*

Recibido el 15 de mayo de 2017; aceptado el 8 de junio de 2017

### Introducción

En el pasado congreso americano de enfermedades hepáticas se destacaron los avances en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad hepática por depósitos de grasa (EHDG) y se presentaron estudios sobre tratamientos para el control de la inflamación y la fibrosis derivadas de dicho padecimiento. Asimismo, en hepatitis C se presentaron nuevos esquemas de tratamiento efectivos en pacientes con genotipo 2 y 3, esquemas de rescate para los que fallaron a tratamientos con antivirales directos y esquemas para pacientes con insuficiencia renal. Finalmente cabe mencionar que se dieron a conocer trabajos con importancia clínica en hepatitis alcohólica y encefalopatía hepática.

### Enfermedad hepática por depósitos de grasa

En la enfermedad hepática por depósitos de grasa (EHDG), principalmente esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), se han logrado avances en el conocimiento de su historia natural. En un estudio prospectivo de 394 sujetos que fueron sometidos a dos biopsias de hígado se observó una progresión de la enfermedad de EHDG a EHNA. Dicha progresión se relacionó con elevación de transaminasas y aumento de peso,

y la enfermedad mejoró en pacientes que perdieron peso.<sup>1</sup> El aumento o la disminución en el score de actividad de EHDH a través del tiempo están relacionados con la presencia de fibrosis: a mayor fibrosis basal, mayor riesgo de progresión de cirrosis.

El estudio fase 2b CENTAUR comparó la efectividad de cenicriviroc, antagonista del receptor de quimiocina CCR2/5(CVC), vs. placebo para el tratamiento de EHNA con fibrosis hepática. Reporte del primero de 2 años que durará el estudio: se incluyeron 144 pacientes en el grupo placebo y 145 en el grupo de CVC. En el grupo de CVC se observó una mejoría significativa tanto en fibrosis por un estadio o más como en la posibilidad de prevenir el avance de la esteatohepatitis en comparación con el grupo placebo ( $p = 0.023$ ). El CVC parece inducir una mejoría en la regresión y la progresión de la fibrosis comparado con placebo.<sup>2</sup>

En un estudio fase 2a se evaluó el GS-4497, inhibidor de la ASK 1 (cinasa para regulación de la señal de apoptosis), solo o combinado con simtuzumab (SIM, anticuerpo monoclonal humanizado designado para el tratamiento de la fibrosis que bloquea la enzima LOXL 2 y actúa como inmunomodulador en el tratamiento de pacientes con EHNA). Se incluyeron 72 pacientes con NASH y fibrosis avanzada (F2-F3) y se les administró GS-4497, 6 mg o 18 mg al día con o sin SIM cada

Correspondencia de Autor: Tarascos 3427-420, Col. Monraz, Guadalajara, Jalisco, México. C. P. 44670. Teléfonos: (33) 3813-3037, 3813-3037 y 3952-3428. Correos electrónicos: [renemale@saluddigestiva.com](mailto:renemale@saluddigestiva.com) y [renemale@gmail.com](mailto:renemale@gmail.com) (R. Malé-Velázquez)

semana por 24 semanas. Se observó mejoría en la fibrosis con la terapia combinada hasta en 43% (18 mg) y 30% (6 mg), y solo 20% con la terapia únicamente a base de SIM. La progresión de fibrosis con la terapia combinada fue de 3% a 7% y de 20% con SIM.<sup>3</sup>

Con base en estos estudios se concluye que:

1. La actividad inflamatoria y la fibrosis de la EHDG son los factores principales que predicen progresión de la enfermedad a cirrosis hepática.

2. EL CVC parece reducir la fibrosis hepática en pacientes con EHNA.

3. La inhibición farmacológica de ASK1/SIM es una medida terapéutica prometedor para disminuir la actividad inflamatoria y la fibrosis en pacientes con EHNA.

## Complicaciones de la cirrosis

En pacientes con cirrosis descompensada con la presencia de encefalopatía hepática (EH) se realizó un estudio aleatorio controlado para comparar lactulosa/albúmina vs. lactulosa. Se incluyeron 120 pacientes, 60 en cada grupo. En el grupo con tratamiento combinado se observó menor prevalencia de encefalopatía y disminución de la mortalidad y de los días de hospitalización en comparación con el grupo tratado solo con lactulosa.<sup>4</sup>

En otro estudio se evaluó la eficacia y seguridad de la monoterapia con rifaximina vs. la combinación de rifaximina/lactulosa para prevenir la recurrencia de EH. La recurrencia de EH durante 6 meses de seguimiento fue menor en los pacientes tratados con rifaximina/lactulosa (13.9%) que en los que recibieron monoterapia con rifaximina (24.8%) ( $p = 0.04$ ).<sup>5</sup>

## Hepatitis alcohólica

El tratamiento de la hepatitis alcohólica grave es limitado ya que en muchos casos la administración de esteroides no es factible por complicaciones inherentes a la misma enfermedad. En un estudio que incluyó a pacientes con hepatitis alcohólica grave, la combinación de factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) con N-acetilcisteína (NAC) demostró una tendencia a mejorar la supervivencia al compararla con placebo, aunque debido al número pequeño de pacientes estudiados no se logró una diferencia estadísticamente significativa.<sup>6</sup>

## Hepatitis C

Se han estudiado nuevos esquemas para los genotipos 2 y 3. El estudio C-ISLE incluyó a pacientes con y sin antecedentes de tratamientos previos para evaluar la eficacia de elbasvir/grazoprevir/sofosbuvir en cirróticos con genotipo (GT) 3. La respuesta viral sostenida a la semana 12 (RVS12) fue de 91% en pacientes sin terapia previa que recibieron el tratamiento por 8 semanas. La RVS FUE de 100% en los grupos con o sin tratamiento previo que recibieron el esquema por 12 semanas.<sup>7</sup>

El estudio C-CREST evaluó la combinación MK3 que incluye MK 3682/grazoprevir/ruzasvir en 664 pacientes con o sin tratamiento previos con genotipos 1, 2 y 3. La respuesta en GT 1 independientemente del subtipo y en GT 2 fue de 100% y en GT 3 de 98%. La respuesta no fue influida por el uso de

ribavirina, la presencia de cirrosis o la historia de tratamientos previos.<sup>8</sup> El esquema MK3 se evaluó en el estudio C-SURGE en pacientes con GT 1 que habían fallado a tratamientos previos con antivirales directos (AVD). La RVS con 16 semanas de MK3 y ribavirina fue de 98%, la de 24 semanas de MK3 sin RBV fue de 100%.<sup>9</sup> En los estudios POLARIS se evalúa la eficacia del triple esquema a base de sofosbuvir/velpatasvir/voxaprevir. En POLARIS-1, en pacientes previamente tratados con inhibidores de NS5A se logró RVS12 en GT 1a de 96%, en GT 1b y GT 2 de 100% y en GT 3 de 95% con 12 semanas de tratamiento.<sup>10</sup> POLARIS-2 comparó la eficacia de SOF/VEL/VOX por 8 semanas vs. SOF/VEL por 12 semanas; la RVS12 en GT 1a fue de 92% vs. 99%, en GT 1b de 97% en ambos grupos, en GT 2 de 97% vs. 100% y en GT 3 de 99% vs. 97%.<sup>11</sup> POLARIS-3 comparó SOF/VEL/VOX vs. SOF-VEL en pacientes con cirrosis y GT 3 por 8 y 12 semanas respectivamente. La RVS12 en pacientes sin antecedentes de tratamiento previo fue de 96% vs. 99% y en previamente tratados 97% vs. 91%.<sup>12</sup> En POLARIS-4 se incluyeron pacientes con falla a tratamiento con AVD diferentes a inhibidores de NS5A; se compararon 12 semanas de SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL y se obtuvo 97% vs. 90% de RVS12.<sup>13</sup>

La combinación de glecaprevir y pibrentasvir se evaluó en tres diferentes estudios. ENDURANCE-1 incluyó a pacientes no cirróticos, algunos con VIH, que habían fallado a esquemas con interferón pegilado y a esquemas con SOF; la respuesta fue de 99% en pacientes mono-infectados y de 100% en co-infectados en esquemas de tratamiento de 8 o 12 semanas.<sup>14</sup> En ENDURANCE-2 la respuesta en pacientes con GT 2 con falla a tratamientos previos fue de 99-100%.<sup>15</sup> En SURVEYOR-2, realizado en pacientes con GT 3, prolongar la terapia a 16 semanas logró RVS de 96% en individuos con cirrosis e historia de falla a tratamientos previos que no incluyeron inhibidores de la NS5A.<sup>16</sup> En el estudio EXPEDITION-IV, con tratamiento por 12 semanas en pacientes con falla renal, se logró RVS12 de 99% inclusive en pacientes con cirrosis (19%) e historia de falla a tratamientos previos.<sup>17</sup>

Con base en todos estos estudios se concluye que los pacientes con hepatitis C de poblaciones difíciles (falla a tratamiento con AVD, HIV e insuficiencia renal) tienen nuevas alternativas terapéuticas altamente efectivas.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

## Referencias

1. Kleiner DE, Brunt EM, Belt HP, et al. Diagnostic pattern and disease activity are related to disease progression and regression in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016;64(Suppl 1):A37.
2. Sanyal AJ, Ratziu V, Harrison S, et al. Cenicriviroc vs placebo for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: Results from the year 1 primary analysis of the Phase 2b CENTAUR study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):LB1.

3. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. GS-4997, an inhibitor of Apoptosis Signal-Regulating Kinase (ASK1), Alone or in Combination with Simtuzumab for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH): A Randomized, Phase 2 Trial. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):LB3.
4. Sharma BC, Singh J, Srivastava S, et al. A Randomized Controlled Trial comparing Lactulose plus Albumin versus Lactulose alone for Treatment of Hepatic Encephalopathy [abstract]. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A247.
5. Sanyal A, Hassanein TI, Kayali Z, et al. Efficacy and Safety of Rifaximin Monotherapy versus Lactulose combination Therapy for the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy Recurrence [abstract]. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A248.
6. Singh S, Amarjit K, Singh A, et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) plus N-Acetyl Cysteine (NAC) in Severe Alcoholic Hepatitis. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):LB4.
7. Foster GR, Agarwal K, Cramp M, et al. C-ISLE Grazoprevir/Elbasvir plus Sofosbuvir in Treatment-Naïve and Treatment-experienced HCV GT3 Cirrhotic Patients Treated for 8, 12 or 16 weeks. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A74.
8. Lawitz E, Yoshida EM, Buti M, et al. Safety and efficacy of the fixed-dose combination regimen of MK-3682/Grazoprevir/MK8408 with or without ribavirin in non-cirrhotic or cirrhotic patients with chronic HCV GT 1, 2 OR 3 INFECTION (Part B of C-CREST-1&2). *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A100.
9. Wyles DL, Wedemeyer H, Reddy R, et al. Safety and efficacy of the fixed-dose combination regimen of MK-3682/Grazoprevir/MK8408 in cirrhotic or non-cirrhotic patients with chronic HCV GT1 Infection who previously failed a direct-acting antiviral regimen (C-SURGE). *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A193.
10. Boulière M, Gordon S, Ramji A, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 weeks as a salvage regimen in NS5A Inhibitor-Experienced Patients with Genotype 1-6 Infection: The phase 3 POLARIS-1 study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A194.
11. Jacobson I, Asselah A, Nahass R, et al. A randomized phase 3 trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 weeks in DDA-naïve genotype 1-6 HCV infected patients: The POLARIS-2 study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):LB12.
12. Foster G, Thompson AJ, Ruane PJ, et al. A randomized phase 3 trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 8 weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for patients with genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis: The Polaris -3 study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A258.
13. Zeuzem S, Flamm SL, Tong MJ, et al. A randomized, controlled I, phase 3 trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir o Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks in Direct Acting Antiviral-experienced patients with genotype 1-6 HCV infection: The Polaris-4 Study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A109.
14. Zeuzem S, Feld J, Wang S, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and safety of 8- versus 12-week treatment with ABT 493/ABT 530 in patients with chronic HCV genotype 1 infection. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A253.
15. Kowdley K, Colombo M, Zadeikis N, et al. ENDURANCE-2: Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in hepatitis C virus Genotype-infected patients without Cirrhosis, a randomized, double blind placebo-controlled study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A73.
16. SURVEYOR-II, Part-3: Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Patients with hepatitis C virus Genotype 3 Infection with prior treatment experience and/or cirrhosis. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):A113.
17. EXPEDITION-IV: Safety and efficacy of GLE/PIB in adults with renal impairment and chronic hepatitis C virus genotype 1-6 infection. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):LB11.