



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO I

Hepatitis crónica C

Chronic hepatitis C

M. T. Rizo-Robles

Clinica de Hepatitis. Servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Recibido el 10 de junio de 2013; aceptado el 18 de junio de 2013

La terapia combinada con peginterferón alfa y ribavirina (PegIFN/RBV) utilizada en la última década para el tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC) logra una respuesta virológica sostenida (RVS) en aproximadamente 40% de los pacientes con genotipo 1 (G1), el genotipo más común y difícil de tratar¹. Numerosas estrategias se están llevando a cabo para tratar de mejorar las tasas de respuesta virológica en este grupo de pacientes. En los últimos años grandes avances han ocurrido en el tratamiento de esta infección y el desarrollo de antivirales de acción directa (AAD) ha incrementado notablemente las posibilidades de curación. Los estudios fase III que agregan al tratamiento dual, inhibidores de proteasas NS3/4A (IPs) de primera generación: boceprevir (BOC) y telaprevir (TPV), han concluido y con esta terapia triple (PegIFN/RBV/IPs) se ha incrementado la RVS sobre todo en los pacientes con recaída, alcanzando tasas de RVS de 75% a 83%^{2,3} y en los pacientes sin tratamiento previo RVS de 68% a 75%^{4,5}. Los pacientes con antecedente de respuesta parcial (RP), los no respondedores y los pacientes con cirrosis, tienen tasas bajas de RVS con este esquema triple de tratamiento.

A continuación se comentan estudios relevantes, presentados en la reunión de Hígado 2012 de AASLD (Boston, MA) y

en el Congreso Internacional de Hígado 2013 de EASL (Ámsterdam, Holanda).

Se presentaron varios estudios de experiencia en la vida real con triple terapia, incluyendo mayor número de pacientes con cirrosis, los cuales en los estudios de registro eran la minoría. Fontaine et al. en el estudio prospectivo CUPIC^{6,7}, el más grande, incluyeron a 674 pacientes cirróticos (Child A) con G1, previamente tratados, quienes recibieron en la vida real triple terapia (PegIFN/RBV/IP [BOC o TPV]). El análisis fue de 497 pacientes que llegaron a la semana 16 de seguimiento. Doscientos noventa y dos tratados con TPV y 205 tratados con BOC. Se reportó mejoría en la RVS a la semana 16, con BOC, en pacientes con recaída 60%, respondedores parciales 50% y no respondedores 22.2%. Con TPV pacientes con recaída 74.8%, respondedor parcial 66.2% y no respondedores 45.8%. La incidencia de efectos adversos (EA) fue de 40%: muerte (6 pacientes), infecciones severas (4.8%), descompensación (2.4%) y por supuesto anemia. Los dos predictores de complicaciones severas fueron plaquetas y albúmina bajas. Otros estudios de triple terapia en la vida real mostraron resultados similares, sugiriendo que los pacientes con cirrosis deben tratarse y monitorizarse cautelosamente.

Autor de correspondencia: Dr. Vértiz 1147-201. Col. Vértiz Narvarte. México D.F. C.P. 03100. Teléfono: (01) 5539 1358. Correo electrónico: dratrizor@hotmail.com (M. T. Rizo-Robles)

La anemia es un efecto adverso preocupante con la triple terapia con IPs de primera generación. Colombo et al.⁸ reportaron el manejo y evolución de la anemia dentro de un programa internacional de acceso con TPV/PegIFN/RBV, en un análisis interno que incluyó datos de 16 semanas de los primeros 609 pacientes tratados. El 59% de pacientes desarrollaron anemia, de los cuales en el 31% fue severa (Hb < 9 g/dL o reducción > 4.5 g/dL). El 34% de los casos se manejó con reducción de RBV, 24% recibió eritropoyetina (EPO), 11% se transfundió, 1% recibió suplementos de hierro y en el 3% se suspendió tratamiento. Zeuzem et al.⁹ reportaron un subanálisis del estudio OPTIMIZE, con la presencia de anemia en el 54% de los casos (401/740), el 43% se manejó con reducción de dosis de RBV como medida principal, sin afectar la RVS a la semana 12 aun en pacientes con cirrosis, en el 9% se usaron factores de crecimiento y transfusiones. Estos estudios apoyan que la medida inicial de tratamiento para corregir la anemia es la reducción de la dosis de ribavirina y esta medida no compromete la eficacia virológica.

Jacobson et al.¹⁰ y Manns et al.¹¹ presentaron los resultados de los estudios QUEST 1 y QUEST 2, ambos utilizaron simeprevir, un potente IP de segunda generación, más PegIFN/RBV, en pacientes con genotipo 1 vs. placebo/PegIFN/RBV. La duración del tratamiento fue de 24 y 48 semanas basada en una terapia guiada a la respuesta (TGR) con evaluación de una RVS a la semana 12. Simeprevir fue bien tolerado, la presencia de anemia no fue mayor que en el grupo de placebo y se alcanzó una tasa alta de RVS a la semana 12 de 80% y en la mayoría de pacientes tratados con simeprevir, que tuvieron una TGR, fue posible acortar el tratamiento a 24 semanas.

Lawitz et al.¹² presentaron el estudio NEUTRINO, que evalúa la eficacia y seguridad de sofosbuvir, un nuevo nucleótido inhibidor de la polimerasa NS5B. Se incluyeron 327 pacientes sin tratamiento previo (G1, G4, G5 y G6). Sofosbuvir/PegIFN/RBV durante 12 semanas y se alcanzó una RVS a la semana 12 del 90%.

Gane et al.¹³ presentaron el estudio FISSION, que evaluó sofosbuvir/RBV por 12 semanas vs. PegIFN/RBV por 24 semanas. Se incluyeron 499 pacientes con HCC sin tratamiento previo con genotipo 2 y 3, 256 en el grupo sofosbuvir/RBV y 243 PegIFN/RBV, obteniéndose tasa de RVS de 67% en ambos grupos con buena tolerancia.

Cuando la respuesta se evaluó por genotipo y grado de fibrosis, en genotipo 2 sin fibrosis se obtuvo una RVS de 98% y en genotipo 3, RVS de 61%, esta tasa disminuye en los pacientes con cirrosis.

Nelson et al.¹⁴ presentaron el estudio FUSSION, para pacientes con genotipo 2/3 previamente tratados utilizando sofosbuvir/RBV por 12 y 16 semanas, obteniéndose RVS de 50% en el grupo tratado por 12 semanas y de 73% en el grupo tratado por 16 semanas. En pacientes con genotipo 2, sin cirrosis la RVS después de 12 semanas fue 96% y a las 16 semanas fue de 100%. En los pacientes con cirrosis la RVS fue de 60% con 12 semanas y de 78% con 16 semanas. En genotipo 3 con cirrosis la RVS fue de 61% con 12 semanas y de 63% con 16 semanas de tratamiento, con 12 semanas de tratamiento la RVS fue menor en paciente tanto con y sin cirrosis.

Sulkowski et al.¹⁵ presentaron un estudio con daclatasvir (DCV) más sofosbuvir (SOF) +/- RBV durante 24 semanas en pacientes con HCC genotipo 1 con falla a la terapia triple con BOC o TPV (pacientes con escape viral durante el

tratamiento, recaída y no respondedores). Con esta combinación con o sin RBV por 24 semanas se obtuvo una RVS a la semana 4 de 100%

Kowdley et al.¹⁶ presentaron los resultados del estudio AVIATOR, que evaluó la seguridad y eficacia de esquemas libres de interferón utilizando ritonavir que es un IP, ABT-267, que es un inhibidor NS5A y ABT-333 no nucleósido NS5B +/- RBV en pacientes con HCC 1. Se incluyeron pacientes sin tratamiento previo y pacientes no respondedores. Se evaluaron esquemas de tratamiento de 12 y 24 semanas obteniéndose RVS > 90% tanto con 12 o 24 semanas de tratamiento.

Podría seguir citando múltiples estudios presentados ya que existen datos en diferentes etapas de investigación. Hasta este momento se ha demostrado que cuando se añade un AAD con peginterferón y ribavirina se obtienen índices más altos de RVS. La mayoría de los estudios también ha demostrado una alta tasa de respuesta virológica rápida que conduce a la reducción de la duración del tratamiento (12-24 semanas) para la mayoría de los pacientes. Es importante destacar que los perfiles de eventos adversos son en general similares a peginterferón y ribavirina. Los regímenes cuádruples han demostrado altas tasas de SVR, en particular para las poblaciones con pobre respuesta a los esquemas anteriores. Estamos en una era de grandes avances en el tratamiento de la hepatitis C. Hay estudios en diferentes etapas de desarrollo para triple terapia que incluye un solo AAD y para los regímenes cuádruples que combinan dos AAD con peginterferón y ribavirina, y lo más novedoso y que ahora está claro es que las múltiples combinaciones de potentes AAD tienen el potencial de ser efectivas sin el uso de interferón e incluso sin ribavirina. Los resultados finales de los estudios en curso y estudios futuros determinarán las características diferenciales entre los regímenes. Parece que en un futuro cercano, tendremos múltiples opciones efectivas de tratamientos para los pacientes, esperando que esto permita la erradicación de la hepatitis C en las regiones donde las terapias estén disponibles.

Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

La autora no tiene conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

Bibliografía

1. Manns MP, Wedemeyer H, Cornber M, et al. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects and complications. *Gut* 2006;55:1330-1359.
2. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
3. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
4. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.

5. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
6. Hezode C, Dorival C, Zoulim F, et al. Safety and efficacy of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in 455 cirrhotic non responders. Week 16 analysis of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC) in real-life setting. [abstract 51] *Hepatology* 2012;56:(Suppl. 4) 217A.
7. Fontaine H, Hezode C, Dorival C, et al. SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 221 cirrhotic non responders treated in the French early access program (ANRS CO20-CUPIC). [abstract 60]. *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S27.
8. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov S, et al. Management and outcomes of anemia in the international telaprevir early access program for patients with hepatitis C genotype 1 infection. [abstract 806]. *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S329.
9. Zeuzem S, Buti M, Agarwal K, et al. Anemia and its management in patients treated with telaprevir twice daily versus every 8 hours in the phase III OPTIMIZE study. [abstract 919] *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S378.
10. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. [abstract 1425] *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S574.
11. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: Results from QUEST-2, a phase III trial. [abstract 1413] *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S568.
12. Lawitz E, Wyles D, Davis M, et al. Sofosbuvir + peginterferon + ribavirin for 12 weeks achieves 90% SVR12 in genotype 1, 4, 5, or 6 HCV infected patients: The NEUTRINO study. [Abstract 1411] *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S567.
13. Gane E, Lawitz E, Rodriguez-Torres M, et al. Phase 3 randomized controlled trial of all-oral treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks compared to 24 weeks of peg + ribavirin in treatment-naïve gt 2/3 HCV-infected patients (FISSION). [Abstract 5]. *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S3.
14. Nelson D, Feld J, Kowdley K, et al. All oral therapy with sofosbuvir + ribavirin for 12 or 16 weeks in treatment experienced gt 2/3 HCV-infected patients: Results of the phase 3 FUSION trial. [abstract 6]. *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S3.
15. Sulkowski M, Gardiner D, Rodriguez-Torres M, et al. Sustained virologic response with daclatasvir plus sofosbuvir ± ribavirin (RBV) in chronic HCV genotype (gt) 1-infected patients who previously failed telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). [abstract 1417] *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S570.
16. Kowdley K, Lawitz E, Poordad F, et al. Safety and efficacy of interferon-free regimens of ABT-450/R, ABT-267, ABT-333 +/- ribavirin in patients with chronic HCV gt1 infection: Results from the AVIATOR study. *J Hepatol* 2013;58:(Suppl. 1) S2.