



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## ENFERMEDADES DEL HÍGADO I

# Tratamiento de las hepatitis virales

D. Kershenobich

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"*

Recibido el 3 de junio de 2014; aceptado el 01 de julio de 2014

Durante los últimos 12 meses, el tratamiento de la hepatitis por virus C ha sido un tema de la mayor importancia en hepatología y se ha visto acompañado de reportes muy estimulantes que nos permiten alcanzar respuestas virales sostenidas (RVS) > 90% en casi todos los genotipos y estadios de la enfermedad hepática tanto en pacientes vírgenes a tratamiento como en respondedores parciales o no respondedores a tratamientos previos con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) e incluso algunos inhibidores de proteasas. Hecho muy significativo para lograr estos avances lo ha sido el conocimiento adquirido sobre la estructura del virus, el entendimiento del ciclo de replicación del virus C que ocurre en su totalidad en el citoplasma, lo que lo hace curable, aunque el mecanismo que determina su persistencia no está aún bien establecido. El genoma del virus C tiene 9.6 kb, es un ARN virus de una sola cadena que tiene 3 proteínas estructurales (core, E1 y E2, una proteína iónica p7 y 6 proteínas no estructurales: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B). Cada una de estas proteínas tiene que ver con la entrada del virus C, la infección, la replicación o la maduración del virus y por lo tanto se convierten en un blanco terapéutico.

A continuación me refiero a los trabajos presentados en la sesión plenaria de la AASLD durante la DDW 2014, para ejemplificar los avances en el tratamiento de la hepatitis C y algunos aspectos que convendrá ir aclarando conforme surjan nuevos tratamientos.

En un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes con hepatitis C genotipo 1 previamente no respondedores

o respondedores parciales a tratamiento con IFN/RBV fueron aleatorizados a recibir ABT-450/r (inhibidor de proteasa NS3/4A) del virus C junto con ritonavir 100 mg o ABT 267 inhibidor de la región NS5A, 150/100 mg/25 mg al día + ABT-333 (250 mg 2 veces al día) + inhibidor de la polimerasa del ARN en la región NS5B, 250 mg dos veces al día + RBV de acuerdo al peso (brazo A) o placebo (brazo B) por 12 semanas. Resultados: 297 pacientes recibieron el régimen 3D + RBV y 87 placebo. La RVS en los pacientes en el brazo A (3D + RBV) fue de 96.3% (286/297). No presentaron respuesta virológica durante el tratamiento 2.4% de los pacientes. La RVS 12 en pacientes con recaída a tratamientos previos con PEG-IFN/RBV o respondedores parciales y nulos fue de 95.3%, 100%, and 95.2%, respectivamente. La RVS 12 fue comparable en pacientes con genotipo 1a y 1b (96.0% y 96.7%). Los efectos adversos más frecuentes en el brazo A (3D + RBV) y el brazo B (placebo) fueron cefalea (36.4% y 35.1%) y fatiga (33.3% y 22.7%); la frecuencia de estos efectos adversos no difirió significativamente entre ambos brazos ( $p > 0.05$ ). El porcentaje de interrupción del tratamiento fue de 1.0% y 0% en los brazos A y B. Conclusiones: la combinación de ABT-450, ABT-267 y ABT-333 con RBV alcanza cifras elevadas de RVS 12 con bajos niveles de interrupción de pacientes con hepatitis C genotipo 1 no cirróticos previamente tratados<sup>1</sup>.

Un segundo estudio que se presentó en la sesión plenaria de la AASLD sobre hepatitis C se diseñó con el propósito de evaluar si la combinación de dosis fijas de sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg (SOF/LDV) puede ser efectiva para

tratar a pacientes con hepatitis C genotipo 1 que hubieran recibido tratamiento previo y explorar además si se requiere RBV para alcanzar tasas más altas de RVS. Métodos: Se incluyeron pacientes que no habían alcanzado RVS en tratamientos previos con PEG-IFN + RBV o PEG-IFN + RBV + inhibidores de proteasas. En forma aleatorizada recibieron SOF/LDV o SOF/LDV + RBV por 12 o 24 semanas (estratificados por genotipo del virus C, cirrosis y tipo de respuesta al tratamiento previo). Se incluyeron 440 pacientes, 65% hombres, 81% de raza blanca, 48% tenían el alelo CC de IL28 B; 79% eran genotipo 1A, 44% eran no respondedores, 53% habían recaído al tratamiento. Ochenta y ocho pacientes (20%) tenían cirrosis hepática compensada. Nueve pacientes (2%) tuvieron efectos adversos severos durante el tratamiento pero ninguno suspendió la terapia. En 5% de los pacientes que tomaron SOF/LDV + RBV la Hb bajó a < 10 g/dL. Esto no se observó en ningún caso de los que recibieron SOF/LDV. La RVS 12 con SOF/LDV fue de 95.4% y para SOF/LDV + RBV fue de 93.1%. Conclusiones: SOF/LDV ± RBV por 12 o 24 semanas fue bien tolerado en pacientes con genotipo 1 que habían sido tratados previamente. Los efectos adversos que se observaron estuvieron relacionados con el uso de RBV<sup>2</sup>.

En otro interesante estudio se reportaron pacientes con hepatitis C genotipo 1 que habían fallado previamente a tratamiento con PEG-IFN + RBV + un inhibidor de proteasa (PI) y que no tenían otras opciones de tratamiento. El propósito fue evaluar en estos pacientes la eficacia de la administración de SOF + PEGIFN/RBV por 12 semanas. Se incluyeron un total de 57 pacientes con hepatitis C, GT1. La duración del tratamiento previo en promedio fue de 202 días (DE ± 144 días), 16 pacientes (30%) habían recibido más de un curso de terapia previa. La mayoría era del género masculino (72%), genotipo 1a (93%) e IL28B no-CC (95%). A la fecha de presentación del trabajo, la RVS 4 era de 96% (22/23). Conclusiones: el régimen de SOF+PEG+RBV alcanzó altas tasas de RVS 4 en pacientes previamente tratados aun en presencia de mutaciones basales resistentes<sup>3</sup>.

En la era de combinaciones de los agentes antivirales directos por vía oral hay aún pacientes que se consideran más difíciles de tratar debido a la presencia de enfermedad hepática avanzada, genotipo 3 o falla al tratamiento con AAD previos. El propósito de este estudio fue explorar la eficacia y seguridad de SOF/LDV combinados en dosis fijas en estos pacientes. Métodos: se enrolaron pacientes con Child-Turcotte-Pugh clase B asignados a recibir SOF/LDV por 12 semanas, pacientes que habían recaído a tratamientos previos con SOF+RBV, SOF/LDV+RBV por 6 semanas, o SOF+GS-9669+RBV. A todos se les trató con SOF/LDV+RBV por 12 semanas.

Adicionalmente se incluyeron 50 pacientes vírgenes a tratamiento genotipo 3, aleatorizados a recibir SOF/LDV±RBV por 12 semanas. Noventa pacientes recibieron tratamiento con SOF/LDV±RBV por 12 semanas. Los pacientes con cirrosis hepática tuvieron efectos secundarios similares a los observados en pacientes con cirrosis hepática compensada. Conclusiones: SOF/LDV±RBV es eficaz en pacientes con

enfermedad hepática avanzada y en aquellos que han fallado previamente a SOF. El régimen de SOF/LDV±RBV fue seguro y bien tolerado. La adición de RBV potenció el porcentaje de RVS<sup>4</sup>.

Se desconoce la eficacia de regímenes prolongados 24 semanas con SOF en pacientes en fase 3 que no han alcanzado RVS a las 12 semanas de tratamiento. Dado que estos pacientes no tienen resistencia genotípica o fenotípica, este estudio se diseñó para la administración abierta de SOF + RBV (24 semanas) o SOF + RBV con PEG-IFN. La eficacia se evaluó por RVS 12 y la eficacia secundaria por RVS 4. Se enrolaron 97 pacientes GT-3 y 16 GT-2; 80% fueron del género masculino, 65% tuvieron un genotipo distinto al G1 y 33% de la muestra tenía cirrosis hepática. La RVS 4 fue de 96% y de 100% (6/6) en pacientes con GT-2. Conclusiones: el re-tratamiento con SOF por mayor tiempo o bien regímenes de mayor duración adicionados de PEG-IFN constituyen una opción viable en pacientes GT-2 o GT-3 que no alcanzaron una RVS con regímenes a base de SOF+RBV<sup>5</sup>.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Jacobson IM, Zeuzem S, Baykal T, et al. SAPPHERE II: phase 3 placebo-controlled study of interferon-free, 12-week regimen of ABT-450/r/ABT-267, ABT-333, and ribavirin in 394 treatment-experienced adults with hepatitis C virus genotype 1. Sesión plenaria de la AASLD presentada en: DDW 2014, mayo 3-6, Chicago IL. Abstract 235.
- Kwo PY, Reddy R, Pockros PJ, et al. All oral fixed-dose combination sofosbuvir/ledipasvir with or without ribavirin for 12 or 24 weeks in treatment-experienced genotype 1 HCV-infected patients: the phase 3 ION-2 study. Sesión plenaria de la AASLD en: DDW 2014, mayo 3-6, Chicago IL. Abstract 236.
- Jacobson IM, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Successful retreatment of HCV genotype-1 infected patients who failed prior therapy with peginterferon + ribavirin plus 1 or 2 other direct-acting antiviral agents with sofosbuvir. Sesión plenaria de la AASLD en: DDW 2014, mayo 3-6, Chicago, IL. Abstract 237.
- Gane E, Hyland RH, Pang P, et al. Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in HCV infected populations including decompensated patients and patients with prior sofosbuvir treatment experience. Sesión plenaria de la AASLD en: DDW 2014, mayo 3-6, Chicago, IL. Abstract 238.
- Nyberg LM, Lalezari J, Niet L, et al. Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. Sesión plenaria de la AASLD en: DDW 2014, mayo 3-6, Chicago, IL. Abstract 239.