

Nuevas opciones terapéuticas para la infección crónica por el Virus de la Hepatitis C

Dra. Solange Gerona

Especialista en Gastroenterología y Hepatología Clínica.
Jefa del Programa Nacional de Trasplante Hepático. Montevideo. Uruguay

Dimensión del Problema

Según diferentes reportes, la prevalencia mundial de la infección por el Virus de Hepatitis C (VHC) se encuentra próxima al 2.8% de la población, lo que equivale aproximadamente a 185 millones de personas. Debe ser considerada una de las principales causas de *hepatitis crónica, cirrosis, hepatocarcinoma y trasplante hepático* en países desarrollados⁽¹⁾.

Aproximadamente 500.000 personas mueren anualmente a consecuencia del impacto de esta enfermedad⁽²⁾.

El VHC tiene una alta diversidad genética y una distribución geográfica heterogénea⁽³⁾. Si bien en Uruguay no hay estudios de prevalencia en población general, la frecuencia estimada según datos de bancos de sangre es menor al 2%⁽⁴⁾.

El cuidado de los pacientes con enfermedad hepática crónica vinculada al VHC ha evolucionado significativamente en las últimas dos décadas, gracias a los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, el desarrollo de procedimientos diagnósticos y a mejoras tanto en el tratamiento como en las medidas de prevención.

En la actualidad no existe ninguna vacuna contra la hepatitis C, pero la investigación en esa esfera continúa. Por lo tanto, la **prevención** consiste en reducir el riesgo de exposición al virus en entornos de atención sanitaria y en los grupos de población de alto riesgo (*personas con conductas de riesgo para enfermedades de transmisión sexual y parenteral*).

En cuanto al **tratamiento** de estos pacientes vivimos en una fase de transición de esquemas, con nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD) que alcanzan altas tasas de respuesta viral sostenida (RVS)

equivalente a la cura de la hepatitis C, con terapias cortas y con escasos efectos adversos. Desde la Hepatología Clínica hemos sido testigos de estos avances en el tratamiento, lo que representa un verdadero cambio en el paradigma en lo que refiere al enfoque clínico-terapéutico de esta enfermedad.

Nuevas drogas para el tratamiento del VHC

La hepatitis C no siempre requiere tratamiento, en algunos casos la respuesta inmunitaria elimina la infección espontáneamente. Sin embargo la mayoría de los pacientes desarrollan una infección crónica por el VHC. La historia natural de la enfermedad en estos casos es lentamente progresiva y generalmente cursa de forma asintomática o pauci-sintomática.

Algunos pacientes no presentan daño hepático considerable, no obstante *entre 15 a 30% desarrollan cirrosis hepática tras aproximadamente 20 años de infección*.

Mientras que los nuevos casos de infección por VHC probablemente disminuyan debido a la prevención primaria y control de los mecanismos de transmisión, se espera que el número de pacientes con fibrosis avanzada y complicaciones de la cirrosis, hepatocarcinoma y necesidad de trasplante hepático incremente en los próximos años⁽⁵⁾. Esto conlleva una elevada carga económica para los sistemas de salud.

Cuando el tratamiento es necesario, escoger el mejor régimen terapéutico es fundamental para lograr la curación, definida como respuesta viral sostenida (RVS) o negativización del ARN-VHC tras 12 semanas de finalización del tratamiento⁽⁵⁾. La RVS no solo logra la eliminación viral sino que impacta en la historia natural de la infección, reduciendo el riesgo de cirrosis

E-mail: solange.gerona@gmail.com

Tabla 1
Combinaciones de Agentes Antivirales Directos aprobados en 2015
Tasas de Respuesta Viroológica Sostenida agrupadas según genotipo VHC y presencia o ausencia de cirrosis

Genotipo	Combinación de AAD	Duración del tratamiento	Tasa de Respuesta Viroológica Sostenida	
			Sin cirrosis	Cirróticos
1	SOF+LDV±RBV	12-24 semanas	94-99%	90-97%
1	PTV/r/O+D±RBV	12-24 semanas	96-99%	94-99%
1	SOF+SMV±RBV	12-24 semanas	97%	79-88%
1	SOF+DAC±RBV	12-24 semanas	95-98%	92%
2	SOF+RBV	12-16 semanas	94%	78%
3	SOF+DAC±RBV	12-24 semanas	97%	69%
4	SOF+LDV±RBV	12-24 semanas	95%	100%*
4	PTV/r/O+D±RBV	12-24 semanas	91-100%	-----

AAD: agentes antivirales directos; **SOF:** sofosbuvir; **LDV:** ledipasvir; **PTV:** paritaprevir; **r:** ritonavir; **O:** ombitasvir; **D:** dasabuvir; **SMV:** simeprevir; **DAC:** daclatasvir; **RBV:** ribavirina. *n=10 pacientes

(Modificado de Lens S, Bonacci M. Coste y efectividad de los nuevos fármacos para la hepatitis C Atención Primaria. 2015)

hepática y sus complicaciones, mejorando además la calidad de vida.

Hasta el año 2011 el tratamiento de elección para el tratamiento de la infección por VHC era la combinación de *Interferón pegilado* (peg-INF) y *Ribavirina* (RBV) durante 24 a 48 semanas. Con esta combinación se logran tasas de RVS de aproximadamente 50% en pacientes genotipo 1⁽⁵⁾.

Sin embargo la aplicabilidad de este tratamiento es baja dada los efectos secundarios frecuentes y está contraindicado en muchos pacientes, incluyendo aquellos con cirrosis avanzada⁽⁵⁾. En estos últimos, los regímenes que contienen peg-INF son mal tolerados, poco eficaces y tienen riesgo de infecciones, descompensación y muerte.

El desarrollo de AAD supone un cambio en el paradigma del tratamiento de la infección por VHC. Existen tres grupos farmacológicos principales:

- los inhibidores de proteasa NS3/NS4A (IP),
- los inhibidores de polimerasa (NS5B) y
- los inhibidores de la enzima NS5A.

Los inhibidores de la enzima NS5A tienen mejor perfil de seguridad y la combinación de los mismos en terapias libres de interferón tiene una alta tasa de eficacia. Sin embargo también significan un incremento en los costes del tratamiento antiviral.

En el año 2011 surgen dos IP de primera generación, Telaprevir y Boceprevir, que administrados en combinación con peg-INF y RBV (*triple terapia*) lograron incrementar la tasa de RVS del 50 a 80% en pacientes genotipo 1⁽⁶⁻⁸⁾. Sin embargo este tratamiento tiene efectos adversos frecuentes y severos que hacen que actualmente no esté recomendado su uso⁽⁹⁾.

Desde el año 2014 están disponibles en Europa nuevos AAD que pueden ser utilizados en terapias combinadas para el tratamiento del VHC (*Ver Tabla 1*). La selección de la combinación terapéutica depende del genotipo viral, la existencia o no de tratamientos previos, el tipo de respuesta, el grado de fibrosis y función hepática, la función renal, así como del uso de fármacos y comorbilidades concomitantes.

Una gran ventaja de estas combinaciones es su *buena tolerancia* tanto en cirrosis compensada como descompensada (Child-Pugh B y C). Sin embargo en los pacientes con cirrosis las tasas de RVS son más bajas comparadas con los pacientes sin fibrosis significativa, por lo que la extensión del tratamiento y la adición de RBV aumentan la tasa de RVS en este escenario clínico⁽¹⁰⁾.

Una mención especial merece el tratamiento de la infección por VHC en el escenario del trasplante hepático. En el post-trasplante hepático por VHC la infección

del injerto es la regla y condiciona un aumento en la morbimortalidad del paciente. El tratamiento antes del trasplante *permite evitar la infección del injerto y en algunos casos mejorar la función hepática* a tal punto que permite retirar al paciente de lista de espera.

En el post trasplante hasta un 15% de los pacientes pueden desarrollar cirrosis en 5 años debido al estado de inmunosupresión y progresión acelerada de la enfermedad⁽⁵⁾. En estos pacientes el tratamiento con la combinación de los AAD en regímenes libres de peg-INF tienen altas tasas de eficacia y seguridad⁽¹⁰⁾. Tras el trasplante el tratamiento tiene gran impacto al proporcionar una mejoría de la función hepática y en algunos casos regresión de la fibrosis hepática⁽¹¹⁾. En esta población la elección del tratamiento antiviral se basa en el grado de disfunción hepática, la presencia de fallo renal y las potenciales interacciones medicamentosas.

Es necesario conocer y monitorizar las posibles interacciones medicamentosas farmacológicas con los fármacos inmunosupresores que pueden desencadenar efectos secundarios o episodios de rechazo del injerto.

Otros escenarios a considerar de estos tratamientos sobre los que no nos extenderemos en este artículo,

pero que no por eso son menos importantes y en los que también existe eficacia y seguridad demostrada, son el tratamiento en los coinfectados VIH/VHC (*en los cuales se debe tener consideración especial a la interacción entre los AAD y el tratamiento antirretroviral*) y los pacientes con insuficiencia renal avanzada o hemodiálisis.

En estos últimos existen datos preliminares de combinaciones de AAD no sujetas a metabolismo renal que han demostrado buena eficacia y seguridad en esta población⁽¹²⁾.

Conclusiones

Las combinaciones de los nuevos AAD han cambiado la realidad del tratamiento del VHC.

La alta tasa de eficacia y el buen perfil de seguridad permitirían tratar a un gran número de pacientes aunque con un mayor costo económico.

De todas maneras la intervención temprana en los diferentes escenarios clínicos es costo efectiva, por lo que una estrategia que permita acceder a estas terapias antivirales tendría alto impacto a nivel sanitario y económico a largo plazo.

Bibliografía

- Mohd Hanafía K, Groeger J, Flaxman AD (2013) Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV prevalence. *Hepatology* 57(4): 1333-1342.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups I adults in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128.
- Messina JP et al. (2015) Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 61(1):77-87.
- Centro de Prensa <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>. Nota descriptiva número 164, 2015.
- Sabela Lens, Bonacci M Coste y efectividad de los nuevos antivirales para la hepatitis C. www.elsevier.es/apAtenciónPrimaria. Servicio de Hepatología, Hospital Clinic de Barcelona, 30 de junio 2015.
- Lens S, Alfaro I. Perspectivas futuras del tratamiento de la hepatitis C, sin interferón y sin ribavirina? *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37:311-21.
- Hézode C, Fontaine H, Dorival C et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrosis. *Gastroenterology* 2014; 147:132-42.
- EASL Recommendations on Treatment of hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2015 Jul; 63(1): 199-236.
- Gane EJ, The Natural History of Recurrent Hepatitis C and What Influences This. *Liver Transplant*. 2008; 14:s36-44.
- Londoño M-C, Abalde JG, Altamirano J, Forns X. Clinical Trial watch: Reports from the AASLD Liver Meeting, Boston, November 2014. *J Hepatol*. 2015; 62:1196-203.
- Llovet L, Rodríguez, Tajés S, Londoño M-C Tratamiento de la hepatitis C en el pre y posttrasplante hepático.
- Roth D, Nelson D, Bruchfeld A et al. C- SURFER: grazoprevir plus elbasvir in treatment in naïve and treatment experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease. Program and abstract of the 50th annual Meeting of the European Association for the study of the liver; April 22-26, 2015; Vienna, Austria. Abstract LPQ2.