

María José Devesa  
Francisca Cuenca  
Sonia Izquierdo  
Pilar Sánchez-Pobre  
José María Ladero  
Gustavo López-Alonso  
Manuel Díaz-Rubio  
Enrique Rey

# Actualización terapéutica en la hepatitis C

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

## RESUMEN

La infección por el virus de hepatitis C es un problema de salud que afecta a 130-170 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente un 10-30% de pacientes con hepatitis crónica C progresarán a cirrosis en 20-30 años. El desarrollo de nuevos agentes antivirales de acción directa ha cambiado el manejo de la enfermedad, permitiendo el tratamiento libre de Interferón con eficacia superior a los regímenes terapéuticos previos y mínimos efectos adversos, incluso en algunos subgrupos previamente considerados difíciles de curar como los pacientes cirróticos.

**Palabras clave:** Virus de hepatitis C, antivirales de acción directa

## Therapeutic update in hepatitis C

### ABSTRACT

Hepatitis C virus infection is a major health burden affecting 130-170 million people worldwide. Approximately 10-30% of those with chronic hepatitis C will progress to cirrhosis over 20-30 years. The development of new direct-acting antivirals has changed the management of the disease, allowing efficacious Interferon-free therapies superior to prior treatment regimens with minimal side effects, even in some subgroups previously thought to be difficult to cure such as cirrhotic patients.

**Key words:** Hepatitis C virus, direct-acting antivirals

## INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud mundial y una de las principales causas de enfermedad hepática, siendo en nuestro país la causa más frecuente de trasplante hepático. Aunque es difícil conocer la prevalencia real de esta enfermedad, ya que muchos de los pacientes infectados desconocen su diagnóstico, se estima que el número de personas infectadas en el mundo es de aproximadamente 130-170 millones. En España, algunos estudios recientes muestran una prevalencia del 1,5-1,7%, situándose el número de pacientes con infección vírica en torno a los 480.000. Aproximadamente un 10-30% de ellos progresarán hacia una cirrosis en un tiempo medio de 20-30 años. De los diferentes genotipos virales, el más prevalente de forma global y en nuestro país es el genotipo 1. La determinación del genotipo viral, así como del estadio de fibrosis hepática, son esenciales para establecer la pauta terapéutica a seguir en cada paciente. El objetivo del tratamiento antiviral es curar la infección para prevenir el desarrollo de cirrosis hepática con el consiguiente riesgo de descompensación, hepatocarcinoma y finalmente muerte. Varios estudios demuestran que, una vez eliminada la infección VHC, disminuye la mortalidad de causa no sólo hepática, sino también de causa no hepática, por lo que el beneficio de tratar a estos pacientes es indudable. El objetivo de la terapia antiviral es conseguir la "respuesta viral sostenida" (RVS), definida como ARN-VHC indetectable 12 semanas (RVS12) y 24 semanas (RVS24) después de la finalización del tratamiento. Una vez obtenida la RVS, diversos estudios de seguimiento a largo plazo demuestran que esta situación se mantiene en el 99% de los pacientes.

El tratamiento estándar de la hepatitis C se ha basado en la combinación de interferón pegilado (PegIFN) y ribavirina (RBV) durante 24-48 semanas según el genotipo viral, con porcentajes de respuesta del 40-50% para el genotipo 1 y de aproximadamente el 75% para los genotipos 2 y 3, con multitud de efectos secundarios y contraindicaciones que limitaban la aplicabilidad de esta terapia. En los últimos años hemos asistido al desarrollo imparable de nuevas líneas terapéuticas frente al VHC que consiguen eliminar la replicación viral en el

Correspondencia:  
María José Devesa  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.  
E-mail: mjdevesa@yahoo.es

80-100% de los casos, con escasos efectos adversos y ciclos de tratamiento de menor duración. De estos nuevos fármacos, los agentes antivirales de acción directa (AAD), se han comercializado en Europa, hasta el momento, 5 de ellos, que serán el objeto de esta actualización. Para su aplicabilidad en nuestro medio disponemos del Documento del II Consenso Español sobre tratamiento de la hepatitis C, elaborado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado<sup>1</sup>, y de las Recomendaciones de la EASL (European Association for the Study of the Liver) sobre el Tratamiento de la Hepatitis C<sup>2</sup>, ambos dados a conocer el pasado mes de Abril de 2015.

## TERAPIAS CON INTERFERÓN

La combinación de PegIFN y RBV (PR) con simeprevir (SMV), un inhibidor de la proteasa, consigue en pacientes con genotipo 1 no tratados previamente (naïve) porcentajes de RVS global del 80%, aunque la respuesta disminuye al 60% en pacientes cirróticos y al 58% en pacientes infectados por el genotipo 1a con la mutación Q80K<sup>3,4</sup>. La aplicación de esta pauta en pacientes previamente tratados con PR con recidiva de la infección consigue tasas de RVS del 79,2%, de nuevo menor en pacientes con genotipo 1a con la mutación Q80K (46,7%). En pacientes con respuesta parcial o nula al tratamiento previo con PR los porcentajes de RVS disminuyen al 65% y 53% respectivamente<sup>5</sup>. En genotipo 4 la combinación PR + SMV nuevamente obtiene mejores tasas de RVS en pacientes naïve y recidivantes (83 y 86%, respectivamente) que en pacientes respondedores parciales y nulos (60 y 40%, respectivamente), siendo sólo del 36% en pacientes cirróticos con respuesta nula a terapia previa con PR (Moreno EASL 2014).

El tratamiento con PR y sofosbuvir durante 12 semanas en genotipo 1 naïve consiguió una RVS del 90% global y del 80% en cirróticos<sup>6</sup>. En pacientes con genotipo 1 previamente tratados disponemos de resultados de práctica clínica real procedentes de las cohortes TRIO<sup>7</sup> y TARGET<sup>8</sup>, que muestran porcentajes de RVS del 72-85%, incluyendo pacientes con fracaso a un tratamiento previo con inhibidores de la proteasa (IP) telaprevir y boceprevir. La RVS en el paciente cirrótico fue del 70%. En genotipo 2 sin respuesta a tratamiento previo con PR, esta pauta consiguió RVS del 96% global y del 93% en cirróticos, y en genotipo 3 la RVS fue del 83% independientemente de la presencia de cirrosis<sup>9</sup>. Para genotipo 4, la RVS obtenida con esta pauta fue del 96%<sup>6</sup>.

La asociación PR con daclatasvir en pacientes naïve con genotipo 1b consiguió RVS en un 87% de los casos, mientras que para el genotipo 1a esta combinación ha demostrado ser subóptima, con tasas de RVS del 58%. Para el genotipo 4 la RVS con PR + daclatasvir fue del 81,7%<sup>10</sup>.

## TERAPIAS LIBRES DE INTERFERÓN

La verdadera revolución en el tratamiento de la hepatitis C viene dada por la posibilidad de utilizar terapias libres de IFN asociando varios AAD que actúan a diferentes niveles de la sín-

tesis de proteínas virales. Así, disponemos de inhibidores de la proteasa (telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir, grazoprevir), inhibidores de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir) e inhibidores de NS5B (sofosbuvir, dasabuvir), todos ellos con una elevada eficacia antiviral.

La combinación de sofosbuvir con simeprevir durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1 naïve demostró en un ensayo clínico su elevada eficacia (RVS 93-96%), independientemente de la duración del tratamiento (12 ó 24 semanas) y de la asociación o no de RBV<sup>11</sup>. Disponemos además de resultados de práctica clínica real (cohortes TRIO y TARGET)<sup>7,8</sup>, incluyendo más de 1.000 pacientes tratados con esta combinación (más de un 40% de ellos con cirrosis), con RVS superiores al 80% incluso en pacientes con fracaso a tratamiento previo con IP, si bien este porcentaje fue menor (RVS 75%) en pacientes cirróticos previamente descompensados.

La asociación de sofosbuvir y daclatasvir 12 semanas en genotipo 1 naïve mostró RVS en 95% de pacientes tratados sin RBV y 100% en tratados con RBV<sup>12</sup>; en pacientes pretratados, la aplicación de este tratamiento durante 24 semanas mostró resultados superponibles a los pacientes naïve. En ambos estudios, el número incluido de pacientes cirróticos fue pequeño, pero todos ellos alcanzaron RVS. Para el genotipo 3, sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas consigue tasas de RVS del 97% en naïve y 94% en pretratados. Este porcentaje disminuye al 58% en pacientes cirróticos naïve y 69% en cirróticos pretratados<sup>13</sup>.

El tratamiento con sofosbuvir y RBV ha demostrado resultados subóptimos en genotipo 1. Sin embargo, en genotipo 2, esta pauta aplicada durante 12 semanas consigue tasas de RVS del 97%<sup>6</sup>. En genotipo 2 previamente tratados, se alcanzan tasas de RVS similares al prolongar el tratamiento a 16 semanas<sup>14</sup>. Para el genotipo 3, sofosbuvir + RBV 24 semanas obtiene elevadas tasas de RVS en pacientes naïve (93% en no cirróticos y 92% en cirróticos), mientras que en pacientes pretratados este porcentaje disminuye notablemente (86% en no cirróticos y 60% en cirróticos)<sup>15</sup>. En genotipo 4, esta pauta de tratamiento durante 24 semanas en población egipcia alcanzó RVS del 92% en naïve y 89% en pretratados, que descienden en cirróticos al 78%<sup>16</sup>.

La combinación de sofosbuvir y ledipasvir durante 12-24 semanas en genotipo 1 ha demostrado ser altamente eficaz tanto en pacientes naïve (RVS 97-100%) como pretratados (RVS 94-99%), si bien en este último caso los pacientes cirróticos tratados durante 12 semanas mostraron RVS del 82-86%, alcanzando el 99-100% en las pautas de 24 semanas de duración, independientemente de la administración o no de RBV<sup>17,18</sup>. En pacientes naïve no cirróticos la pauta de 8 semanas con y sin RBV demostró tasas de RVS similares a las obtenidas con 12 semanas de terapia (Kowdley NEJM 2014). Para el genotipo 3, sofosbuvir/ledipasvir 12 semanas en pacientes naïve consiguió RVS en un 64% de pacientes sin RBV y en el 100% de los pacientes tratados con sofosbuvir/ledipasvir + RBV<sup>19</sup>. La asociación de sofosbuvir/ledipasvir con RBV 12 semanas en pacientes pretratados con genotipo 3 obtuvo tasas de RVS global del 82% (73% en cirróticos y 89% en pacientes sin cirrosis)<sup>19</sup>.

En 21 pacientes con genotipo 4 tratados con sofosbuvir/ledipasvir 12 semanas, la RVS alcanzada fue del 95%<sup>20</sup>.

Finalmente, la asociación de ombitasvir/paritaprevir/r con dasabuvir durante 12 semanas asociado a RBV en genotipo 1 naïve mostró tasas de RVS del 96% en pacientes sin cirrosis<sup>21</sup>. Otro estudio de más de 700 pacientes no cirróticos naïve comparando 12 semanas con/sin RBV observó RVS del 99,5 y 99%, respectivamente, aunque en genotipo 1a la RVS en el grupo sin RBV descendió al 90%<sup>22</sup>. En pacientes naïve con cirrosis, esta combinación asociada a RBV obtuvo tasas de RVS del 91% con 12 semanas de terapia y del 95% con 24 semanas<sup>23</sup>. Para pacientes pretratados con genotipo 1 sin cirrosis, ombitasvir/paritaprevir/r con dasabuvir asociado a RBV durante 12 semanas alcanzó RVS del 96%, sin diferencias según el tipo de respuesta al tratamiento previo con PR<sup>24</sup>. En pacientes no cirróticos con genotipo 1b no existen diferencias en la RVS entre pautas de tratamiento de 12 semanas con RBV (RVS 97,7%) y sin RBV (RVS 100%)<sup>25</sup>. En cirróticos con genotipo 1 y respuesta nula a biterapia previa o con genotipo 1a, el tratamiento con esta combinación de fármacos asociada a RBV durante 24 semanas ofrece mejores resultados que las pautas terapéuticas de 12 semanas (respondedores nulos: RVS 24 semanas 95% vs RVS 12 semanas 85%; genotipo 1a RVS 24 semanas 94% vs RVS 12 semanas 88%)<sup>23</sup>. Para pacientes con genotipo 4, la combinación ombitasvir/paritaprevir/r con RBV (sin dasabuvir, a diferencia del genotipo 1) en pacientes no cirróticos naïve y pretratados alcanzó tasas de RVS del 100%<sup>26</sup>.

Sin embargo, el tratamiento de la hepatitis crónica C no termina con estos fármacos. En la actualidad se mantienen múltiples líneas de investigación con nuevos AAD, algunos de ellos próximos a su comercialización, con resultados de eficacia y seguridad superponibles a los expuestos. Por tanto, la revolución en el tratamiento de la infección por virus C no ha hecho más que comenzar, deparándonos un futuro en el que la terapia antiviral conseguirá respuesta en más del 90% de los pacientes tratados, incluso en aquellos grupos de pacientes clásicamente considerados "difíciles" de curar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Documento del II Consenso Español sobre tratamiento de la hepatitis C. [www.aeeh.es](http://www.aeeh.es)
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. [www.easl.es](http://www.easl.es)
3. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;2; 384: 403-13.
4. Manns M, Marcellin P, Poordad F et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;2; 384: 414-26.
5. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to higher rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 1669-79.
6. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New Engl J Med* 2013; 368: 1878-87.
7. Dieterich, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network, AASLD Liver Meeting, Boston, November 7-11, 2014.
8. Jensen DM, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort, AASLD Liver Meeting, Boston, November 7-11, 2014.
9. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:769-75.
10. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alpha and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2015;64:948-56.
11. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus Sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 15: 384: 1756-65.
12. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M, et al. A1444040 study. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-21.
13. Nelson DR, Copper JN, Lalezari JP, et al. All-Oral 12-week combination treatment with Daclatasvir plus Sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III Study. *Hepatology* 2015; 61: 1127-35.
14. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-77.
15. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. VALENCE investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993-2001.
16. Doss W, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, et al. Sofosbuvir plus Ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. *J Hepatol* 2015; 63:581-5.
17. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-98.
18. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-93.
19. Gane EJ, et al. ELECTRON-2. AASLD Liver Meeting, Boston, November 7-11, 2014.
20. Kapoor R, et al. NIAID-SYNERGY. AASLD Liver Meeting, Boston, November 7-11, 2014.

21. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594-603.
22. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983-92.
23. Poordad F, Hézode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-82.
24. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1604-14.
25. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieve 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359-65.
26. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015; 385:2502-9.