

Abordaje de la hepatitis C ¿Tiempos para la esperanza?



Objetivo: revisar los aspectos más relevantes de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y realizar una propuesta de abordaje de la enfermedad.

Métodos: se revisó la literatura científica publicada en PubMed sobre el tema, actualizada a fecha 09/12/2015.

Resultados y conclusiones: se propone un abordaje de manejo y tratamiento de la infección por VHC. El escenario es muy esperanzador pues los nuevos fármacos aportan una clara mejora en eficacia. Sin embargo, la evidencia de los ensayos clínicos tiene algunas limitaciones. Entre ellas, no hay comparaciones de la eficacia de los diferentes nuevos fármacos en la misma población a estudio, los efectos de los fármacos en la práctica real pueden ser diferentes a los observados en los ensayos y desconocemos tanto los resultados de estos tratamientos a medio-largo plazo como la evolución de los pacientes que curan la infección pero tienen ya una fibrosis avanzada. El elevado coste de estos tratamientos limita de forma importante su uso.

Palabras clave: virus hepatitis C, agentes antivirales directos.

SILVIA GOÑI ESARTE
JOSÉ MANUEL ZOZAYA URMENETA
Sección de Hepatología
Servicio Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario de Navarra



ACCESO ABIERTO

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública de primera magnitud. Aunque en muchos países los datos epidemiológicos son incompletos o las estimaciones se basan en datos de mala calidad¹, se calcula que a nivel mundial hay más de 185 millones de personas infectadas^{2,3}. Muchas de estas personas desconocen su situación y se estima que tan sólo están diagnosticados entre un 24-35% de los pacientes con infección activa^{4,5}. En Occidente, la infección por el VHC es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático.

La presencia de anticuerpos positivos frente al VHC (seroprevalencia) presenta importantes diferencias geográficas, existiendo países de prevalencia alta, intermedia y baja. España se encuentra entre los países de seroprevalencia intermedia (1,5-3,5%), existiendo también amplias diferencias entre áreas urbanas o rurales. El porcentaje de pacientes con viremia positiva es de aproximadamente el 1% (rango 0,3-1,8)⁵. Durante el año 2014 se detectaron en Navarra 106 casos nuevos con anticuerpos frente al VHC, un 22% más que en 2013. Los casos nuevos diagnosticados en 2014 presentaban un rango de edad entre 30 y 84 años con una mediana de 48 años, donde 40 (38%) eran mujeres y 66 (62%) varones⁶.

Se conocen 7 genotipos con diferentes subtipos del virus de la hepatitis C, siendo el genotipo 1 el más frecuente en nuestro país, con una prevalencia entre los infectados en torno al 70% (44% subtipo 1b y 26% subtipo 1a). Le siguen el genotipo el 3 (20%), el 4 (8%) y el 2 (3%)⁷, mientras que la infección por los genotipos 5, 6 y 7 es anecdótica. Si bien el genotipo no condiciona una evolución diferente de la hepatitis crónica sí tiene un gran impacto en la elección del tratamiento y la respuesta al mismo.

Clásicamente el tratamiento de la infección crónica por el VHC se ha basado en el interferón alfa (IFN- α), fármaco que modula la respuesta inmune frente al virus; se administra por vía subcutánea y tiene una eficacia limitada y numerosos efectos adversos. El tratamiento ha experimentado numerosos cambios en los últimos años como consecuencia de la comercialización de fármacos antivirales de acción directa, que se administran vía oral, son muy efectivos y cuentan con un perfil de efectos adversos aceptable.

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos más relevantes de la infección por el VHC y realizar una propuesta de abordaje de la enfermedad.

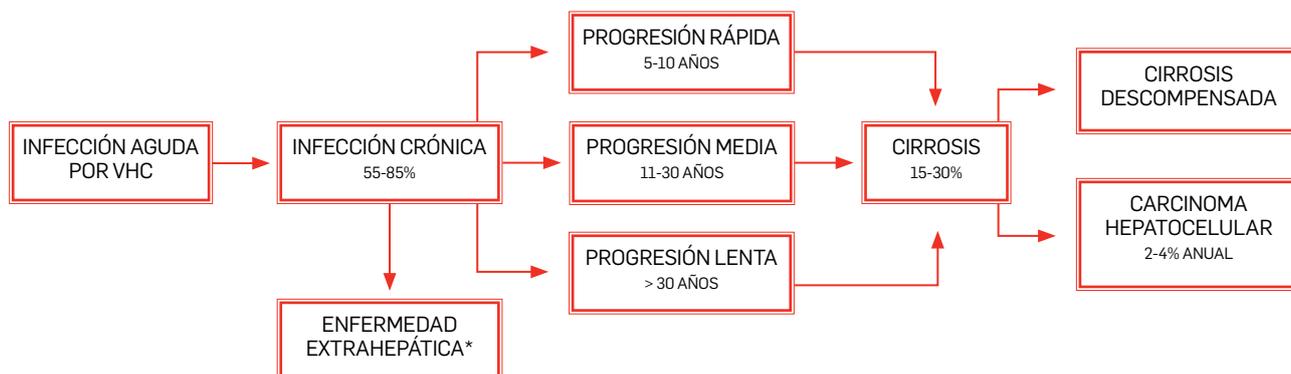
Historia natural de la infección

Se estima que de cada 100 personas infectadas por el VHC aproximadamente un 15-45% eliminan el virus espontáneamente en un plazo inferior a seis meses sin necesidad de tratamiento. El 55-85% restante desarrolla una infección crónica (infección que perdura más de 6 meses) y, de estos, el 15-30% evoluciona a una cirrosis hepática en un plazo medio de 20 años (figura 1).

Por lo general, la infección aguda por el VHC es asintomática y si el paciente presenta clínica los síntomas suelen ser leves e inespecíficos, lo que dificulta su diagnóstico. El fallo hepático agudo o subagudo grave por el VHC es excepcional.

La infección crónica se diagnostica bien al encontrar una elevación de transaminasas en una analítica de rutina o, bien tardíamente, cuando aparecen síntomas asociados a la hepatopatía crónica.

Figura 1. Historia natural de la infección por el VHC.



*Crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa, púrpura trombocitopénica, líquen plano, porfiria cutánea tarda y linfoma no Hodgkin de células B. Fuente: Elaboración a partir de "WHO² Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014".

La progresión de la infección por VHC se ve influenciada por diferentes factores de riesgo como una mayor edad en el momento de la infección, el uso de drogas intravenosas, la coinfección por el VIH y/o el VHB, inmunosupresión, obesidad, esteatosis, edad avanzada o factores genéticos⁸.

Mecanismos de transmisión

El virus de la hepatitis C se transmite principalmente por vía parenteral y se ha vinculado su transmisión principalmente con:

- El consumo de drogas inyectables, debido al uso compartido de agujas y otros materiales de inyección.
- La transfusión de sangre o hemoderivados y el trasplante de órganos de donantes infectados (transfusiones o trasplantes realizados con anterioridad a la detección sistemática del virus, que se inicia en torno a 1990).
- La realización de tatuajes o piercings.
- La esterilización o la reutilización inadecuadas de material médico en entornos sanitarios.
- Los accidentes biológicos (pinchazos con agujas de pacientes infectados).

El VHC se puede transmitir también por vía sexual o por contactos percutáneos inadvertidos intrafamiliares. No obstante, el riesgo de transmisión por estas vías es baja. La transmisión por vía sexual se relaciona principalmente con el número de parejas sexuales en pacientes heterosexuales, con la ausencia de utilización de preservativo o con la historia previa de enfermedades de transmisión sexual. En los últimos años se está viendo un incremento de la infección en varones homosexuales. El riesgo de transmisión sexual aumenta en los casos de coinfección con el VIH. El consumo de drogas por vía intranasal, así mismo, confiere un riesgo para la adquisición de la infección.

La transmisión perinatal se produce en un 5% de los niños nacidos de madres con anticuerpos positivos frente al VHC y el riesgo se relaciona con el nivel de viremia en el momento del nacimiento. Por este motivo, el riesgo de transmisión vertical es mayor en pacientes coinfectadas con VIH, dado que generalmente presentan cargas virales elevadas del VHC. No existe la transmisión por lactancia materna.

Sin embargo, hasta en un 44% de los casos de infección "de novo" no es posible identificar factores de riesgo para la infección por VHC en los seis meses previos⁹.

Diagnóstico

En los pacientes en los que, tras una anamnesis detallada, se sospecha una infección por el VHC por la existencia de factores de riesgo de adquisición de la infección, se debe solicitar analítica que incluya hemograma, coagulación, transaminasas, serología de VHC y serología de otros virus hepatotropos como el VHA y VHB y de VIH.

El genotipo del virus no condiciona la evolución de la hepatitis pero sí la elección del tratamiento y la respuesta al mismo

La serología del VHC positiva puede indicar la existencia de una infección activa (aguda o crónica), una infección pasada ya resuelta o tratarse de un falso positivo¹⁰, lo que ocurre con más frecuencia en países con prevalencia baja de la infección. Por ello, en los pacientes con serología de VHC positiva debemos realizar una determinación del ARN viral mediante PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para detectar si existe viremia y clasificar la infección como activa o no, lo que condicionará el manejo posterior del paciente. Los casos con viremia positiva se deben remitir al especialista para completar el estudio y decidir el régimen de tratamiento (figura 2).

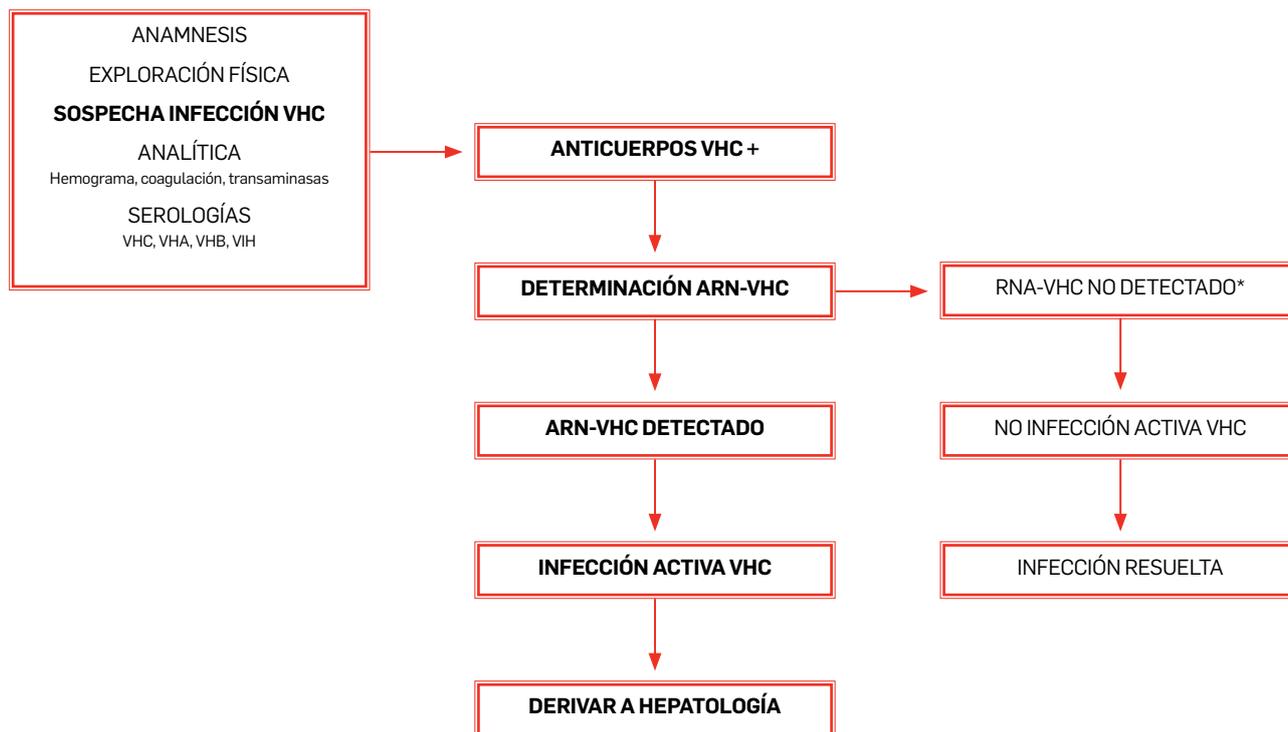
El hepatólogo debe determinar el genotipo y el subtipo del virus que resultan necesarios para decidir el régimen terapéutico. Así mismo, valorará determinadas características del paciente, que permiten predecir la posible eficacia de algunos tratamientos. Mediante análisis multivariantes se han identificado diversos factores predictivos independientes de mayor respuesta al tratamiento que incluyen:

Factores del huésped: edad más joven, bajo índice de masa corporal, fibrosis leve o moderada, ausencia de esteatosis y/o de resistencia a la insulina y raza blanca.

Parámetros virales: genotipos del VHC diferentes al 1 y 4 o niveles basales bajos de viremia previos al tratamiento^{11,12,13}.

Además, los diferentes polimorfismos del gen de la interleuquina IL28B¹⁴ que muestran los pacientes infectados presentan diferente sensibilidad al interferón y, por tanto, diferente respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina. En el caso del genotipo 1a que se considere subsidiario a tratamiento con simeprevir asociado a interferón pegilado y ribavirina, la presencia del polimorfismo Q80K viral se acompaña de una menor respuesta al tratamiento¹⁵.

Finalmente, el hepatólogo deberá evaluar la gravedad del daño hepático, factor clave para establecer la estrategia terapéutica (indicación, pauta y duración de tratamiento) y el seguimiento de los pacientes.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico en paciente con anticuerpos VHC.

(*) Repetir la determinación de ARN si se sospecha que el paciente estuvo expuesto al VHC durante los 6 meses previos y en caso de incidencias en el almacenamiento o procesamiento de las muestras.

Si bien la biopsia hepática se sigue considerando como el patrón de referencia para valorar el estadio de fibrosis y la progresión de la enfermedad, en el momento actual se disponen de otros procedimientos capaces de estimar de forma precisa la intensidad del depósito de fibra de forma no invasiva y sin complicaciones. La elastografía de transición obtenida por Fibroscan permite estimar el grado de rigidez hepática, que se correlaciona con el grado de fibrosis. Es una técnica relativamente sencilla, rápida e indolora que permite diferenciar muy bien a pacientes sin fibrosis o con fibrosis baja (F0-1) de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F4), pero es menos precisa para grados de fibrosis intermedia (F2-3). La elastografía tiene limitaciones técnicas, sobre todo en pacientes obesos (en los que se precisan sondas especiales), en pacientes con hepatitis aguda o en pacientes con hígado de éstasis.

También disponemos de marcadores serológicos indirectos de fibrosis hepática, que estiman la fibrosis a partir de diferentes parámetros analíticos, como el Fibrotest (obtenido a partir de la GGT, bilirrubina, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina y la apolipoproteína 1) o los índices de Forns (a partir de los valores de plaquetas, GGT, colesterol y la

edad) y APRI (a partir de las plaquetas y AST), que combinados con la elastografía disminuyen la probabilidad de sobreestimar o infraestimar la fibrosis que el Fibroscan puede producir en algunas ocasiones^{16,17}.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la infección por el VHC es obtener respuesta viral sostenida (RVS), término que define la persistencia de viremia negativa 3-6 meses después de haber finalizado el tratamiento antiviral. Se sabe que la RVS se asocia a una evolución favorable de los pacientes¹⁸, mejorando su pronóstico y su calidad de vida¹⁹ y que, por contra, en aquellos pacientes en los que no se alcanza RVS la enfermedad progresa.

Con los diferentes tratamientos que vamos a exponer, la probabilidad de conseguir RVS se relaciona con el genotipo viral, el grado de fibrosis hepática y con la situación del paciente con respecto a tratamientos previos (no tratado previamente o *naïve*, recaedor, respondedor parcial y no respondedor o respondedor nulo).

La era del IFN- α estándar y la ribavirina

En 1991 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el interferón alfa (IFN- α), fármaco que modula la respuesta inmune frente al VHC. El IFN- α , administrado 3 veces a la semana, obtenía una RVS global en el 8-12% de los pacientes tratados durante 24 semanas²⁰, incrementándose la RVS al 13-19% con tratamientos de 48 semanas²¹. La tasa de RVS en pacientes con genotipo 1 tratados con IFN- α durante 24 semanas era incluso menor, en torno al 2%. En 1998 se aprobó la ribavirina (RBV), un análogo nucleósido oral que, asociado al IFN- α , aumenta la RVS a un 38-43% en regímenes de 24-48 semanas^{22,23}, aunque no se conoce bien como actúa.

La era del IFN pegilado y la ribavirina

En 2001 se comercializó el interferón pegilado alfa (PegIFN- α), que fija la molécula de IFN a una estructura química de la familia de los polietilenglicoles (PEG), lo que permite una eliminación más lenta y su administración una vez a la semana en vez de tres. Esta forma evita las fluctuaciones en los niveles de IFN, consiguiendo mantener un nivel estable del fármaco durante toda la semana²⁴, lo que aumenta la RVS cuando se administra junto a ribavirina con respecto a la que se obtenía con IFN estándar y ribavirina^{25,26}. No obstante, con esta pauta la RVS global media apenas superaba el 50%, siendo del 42-46% en los pacientes con genotipo 1 y del 76-82% en pacientes con genotipos 2 ó 3^{11,12}.

La combinación de PegIFN- α y ribavirina se convirtió en el "tratamiento de elección" del tratamiento de la hepatitis crónica C y se mantuvo durante aproximadamente 10 años. En los últimos años del uso de esta pauta de tratamiento, se conoció que los pacientes que presentaban el polimorfismo CC de la IL28B tenían mayor probabilidad de presentar RVS.

Este tratamiento se asocia a un gran número de efectos secundarios, algunos de ellos graves (riesgo de descompensación hepática, sepsis, inmunosupresión, efectos adversos psiquiátricos de tipo ansioso-depresivo o insomnio, entre otros)²⁷.

Antivirales de acción directa

Terapia triple

Con la autorización en 2011 de los inhibidores de la proteasa viral NS3/4A de primera generación^{28,29}, boceprevir^{30,31} y telaprevir^{32,33}, que inhiben la replicación viral, se cambió conceptualmente el tratamiento. Estos antivirales de acción directa, efectivos únicamente en el genotipo 1, administrados conjuntamente con PegIFN- α y RBV ("terapia triple"), aumentaron la RVS al 70%, aunque la posibilidad de respuesta variaba en función del subtipo, el polimor-

En España el genotipo 1 es el más frecuente (70%), seguido del genotipo 3 (20%), genotipo 4 (8%) y genotipo 2 (3%)

fismo de la IL28B, el tipo de respuesta a un tratamiento previo y la gravedad de daño hepático.

Algunos estudios de práctica clínica real con "triple terapia" mostraron una toxicidad inesperada y claramente superior a la notificada en los ensayos de fase III^{34,35}. La asociación de estos inhibidores de proteasa (IP) de primera generación a PegIFN- α y RBV añadía más efectos secundarios (especialmente anemia y exantema grave) a los que ya se presentaban con el "tratamiento combinado" con PegIFN- α y RBV. Los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis eran especialmente susceptibles a estos efectos graves, e incluso presentaban mayor riesgo de mortalidad²⁹.

La revolución de los agentes antivirales directos

Existe un enorme desarrollo clínico y preclínico de nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD) que pertenecen a 4 clases diferentes: los inhibidores de proteasa NS3/4A de segunda oleada, los inhibidores de NS5A y los inhibidores de la polimerasa NS5B (análogos de nucleós(t)idos y no análogos de nucleós(t)idos).

En 2014-2015 se han aprobado para su uso clínico algunos de estos nuevos AAD con los que, en pacientes con genotipo 1 y 4, llegan a obtenerse tasas de curación en torno al 90%^{36,37}. Se prevé que en un futuro cercano se comercializarán otros AAD pangenotípicos con los que la probabilidad de alcanzar RVS, según los datos de los que disponemos actualmente, se consigue en el 85-100% de todos los pacientes, con pautas de duración más corta y escasos efectos adversos³⁸.

Los fármacos disponibles a día de hoy son: simeprevir (SMV), inhibidor específico de la proteasa NS3/4A de segunda oleada; sofosbuvir (SOF) inhibidor nucleósido de la polimerasa NS5B³⁹; daclatasvir (DCV)⁴⁰ y ledipasvir (LDV)⁴¹, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5A.

Con estos fármacos inicialmente se aprobaron en 2014 estrategias terapéuticas basadas en la combinación de pegIFN- α , ribavirina y uno de los AAD. Una de ellas fue con el inhibidor de la proteasa NS3/4A, simeprevir (150 mg/día), para los genotipos 1 y 4, basado en los resultados

de los ensayos QUEST-1 y QUEST-2. Las tasas de RVS fueron del 80% y 81% respectivamente^{42,43}. Otra combinación fue pegINF- α + ribavirina con el análogo nucleósido sofosbuvir (400 mg/día), obteniéndose altas tasas de RVS en pacientes infectados con todos los genotipos tras sólo 12 semanas de tratamiento. Con esta pauta, en el ensayo NEUTRINO la RVS para el genotipo 1 fue del 89% (92% en subtipo 1a y 82% en subtipo 1b) y del 96% en pacientes con genotipo 4⁴⁴.

También en el año 2014, basándose en los resultados del estudio COSMOS, se utilizó por primera vez la combinación "libre de interferón" de sofosbuvir y simeprevir para el genotipo 1⁴⁵. En la primera cohorte de pacientes respondedores nulos con fibrosis F0-F2, los porcentajes de RVS fueron del 96% y 93% tras 12 semanas y del 79% y 93% tras 24 semanas, con o sin ribavirina respectivamente. En la segunda cohorte de pacientes *naïve* y pretratados con fibrosis F3-F4, la RVS fue del 93% y 93% tras 12 semanas, y del 83% y 100% tras 24 semanas, con o sin ribavirina respectivamente. Sin embargo, los datos de práctica clínica real presentados recientemente han arrojado unos resultados ligeramente inferiores a los presentados en el estudio COSMOS, alcanzándose RVS en la semana 12 en el 82% en la cohorte TRIO y RVS en la semana 4 en el 89% en la cohorte TARGET^{46,47}.

La combinación de sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas se ha aceptado para el tratamiento de pacientes con genotipo 2⁴⁸, aunque en los pacientes cirróticos y pretratados se precisan regímenes más largos, de 16 a 20 semanas⁴⁹. En los pacientes con genotipo 3 sin cirrosis se puede utilizar esta misma combinación durante 24 semanas.

Entre finales del 2014 y principios del 2015 se han comercializado 2 nuevos regímenes de tratamiento libres de interferón con AAD para el tratamiento de los genotipos 1 y 4. En primer lugar, la combinación de sofosbuvir (400 mg) con ledipasvir (90 mg) en un único comprimido administrado una vez al día, con o sin ribavirina, según la gravedad de la enfermedad hepática. En segundo lugar, la triple combinación de paritaprevir/ritonavir (PTV/r), ombitasvir (OMT) (50 mg/75 mg/12,5 mg por comprimido, 2 comprimidos al día) que combina dos antivirales con mecanismos de acción diferenciados y perfiles de resistencia no solapados, actuando contra diferentes puntos del ciclo replicativo de los genotipos 1 y 4 del virus C⁵⁰. En pacientes con genotipo 1, este efecto se ve potenciado por la asociación de dasabuvir (DSV) (250 mg por comprimido, 2 comprimidos al día), un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B⁵¹. Las tasas de RVS con estos dos nuevos regímenes son superiores al 90% con muy buena tolerancia⁵²⁻⁵⁴.

Este creciente y extraordinario progreso en el desarrollo de estos medicamentos disponibles para el tratamiento de la infección crónica por el VHC, han llevado a una mayor dificultad para el médico en la elección del tratamiento más adecuado para cada uno de los pacientes, en función

Con los nuevos antivirales se obtiene una viremia negativa a las 12 semanas del tratamiento en más del 90% de los pacientes

del genotipo del virus, el grado de fibrosis y su situación clínica.

Otro inconveniente es el elevado coste de estos tratamientos, lo que impide abordar de forma inmediata el tratamiento de todos los pacientes. Por todo ello, se ha hecho necesario establecer una estrategia y ordenamiento de los pacientes para el acceso a dichos tratamientos. Con este fin, se ha publicado recientemente el Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C⁵⁵, según el cual, todos los pacientes con una hepatitis C crónica (HCC), mono infectados o coinfectados por el VIH, *naïve* o no respondedores a un tratamiento antiviral previo (independientemente del tipo de tratamiento recibido), deben ser considerados candidatos a tratamiento antiviral.

Sin embargo, aunque el precio de los antivirales de acción directa ha disminuido de forma marcada a lo largo de estos últimos meses, su coste continúa siendo muy elevado, variando según el genotipo y el número de antivirales empleados. Por ello, debido al coste y a la magnitud de la infección en nuestro país, estos tratamientos se han priorizado en los pacientes con una fibrosis hepática significativa y/o con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes.

En virtud de estos criterios, los grupos de pacientes prioritarios para el tratamiento con antivirales orales de acción directa incluyen:

- Pacientes con una fibrosis hepática avanzada (F2-F4), independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía.
- Pacientes en lista de espera de trasplante hepático.
- Pacientes trasplantados hepáticos con recidiva de la infección en el injerto hepático, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis.
- Pacientes que no han respondido a triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir o telaprevir).
- Pacientes trasplantados no hepáticos con una hepatitis C, independiente del estadio de fibrosis hepática.
- Pacientes con hepatitis C con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes del VHC, independiente del estadio de fibrosis hepática.

En los pacientes con fibrosis F0-F1, el tratamiento se puede diferir y considerar su indicación individualmente. En cualquier caso, y con independencia del grado de fibrosis, se debe indicar tratamiento en pacientes con riesgo elevado de transmisión de la infección o en mujeres en edad fértil con deseo de embarazo.

Se han definido diferentes opciones terapéuticas según el genotipo y el estadio de fibrosis de cada paciente (tabla 1). Estas propuestas se han basado en los análisis de las fichas técnicas de los medicamentos autorizados para su comercialización, en los diferentes informes de posicionamiento terapéutico publicados por la AEMPS y en la evidencia científica disponible en el momento actual.

Limitaciones de la evidencia científica actual

Los nuevos fármacos para la infección crónica por VHC presentan una mejora importante en la eficacia del tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, también debemos considerar algunas características de los ensayos clínicos que pueden condicionar la eficacia real que se obtenga en la práctica habitual. Entre ellos, caben destacar los siguientes:

- Los ensayos incluyen en mayor proporción pacientes con buen pronóstico (potencialmente buenos respondedores): pacientes jóvenes (en torno a 50 años), con enfermedad hepática poco avanzada, sin fracasos a tratamientos previos, sin coinfección por VIH, etc. Los resultados en otro tipo de pacientes pudieran ser algo inferiores.
- El tamaño muestral de los ensayos realizados es relativamente pequeño, por lo que la estimación de la eficacia es relativamente imprecisa.
- Muchos ensayos utilizan un brazo único, de modo que hay pocas comparaciones entre los efectos de distintos fármacos en la misma población en estudio
- Se valora la RVS a corto plazo, es decir, a las 12 semanas del fin del tratamiento. Por definición, se entiende como RVS cuando se estudia la RV a las 12-24 semanas y en los ensayos se ha tomado el límite inferior. Hay que pensar que se trata de una enfermedad crónica y es importante ver los resultados a largo plazo (varios años)
- No sabemos si la reducción de la carga viral en pacientes con enfermedad avanzada (cirróticos, carcinoma hepatocelular, en lista de espera de trasplante) prolonga la supervivencia de estos pacientes.

Conclusiones

Nos encontramos ante un escenario muy esperanzador en el manejo de los pacientes con infección crónica por VHC.

Sin embargo, hemos de ser críticos con la información que nos va llegando al respecto, puesto que la evidencia disponible de los nuevos fármacos también tiene algunas limitaciones. Entre ellas, no hay comparaciones de la eficacia de los diferentes nuevos fármacos en la misma población a estudio y la eficacia de los fármacos en la práctica real puede ser diferente a la observada en los ensayos.

Aunque el número de efectos adversos ha disminuido drásticamente respecto a terapias previas, se van a tratar pacientes con enfermedad más avanzada, más añosos, con comorbilidades y, por tanto, con mayor riesgo de interacciones medicamentosas. Ello obliga a un abordaje multidisciplinar y a una constante actualización para la toma de decisiones.

Queda pendiente también conocer el impacto que estos tratamientos tendrán en la historia natural de la infección por el VHC, ya que desconocemos tanto los resultados de estos tratamientos a medio-largo plazo, como la evolución de los pacientes que curan la infección pero tienen ya una fibrosis avanzada.

El elevado coste de estos tratamientos y la alta prevalencia de la infección por el VHC han obligado a priorizar los pacientes que deben de ser tratados. Es de esperar que en un futuro cercano estos tratamientos disminuyan de forma marcada su coste o se comercialicen nuevas terapias más económicas que permitan el tratamiento universal de todos los pacientes infectados.

Tabla 1. Opciones de tratamiento para la infección crónica del VHC.

NO CIRROSIS		
Genotipo	Tratamiento	Duración (semanas)
G1a	OMT/PTV/r + DSV + RBV	12
	LDV/SOF	8-12*
G1b	OMT/PTV/r + DSV	12
	LDV/SOF	8-12*
G2	SOF + RBV	12
G3	SOF + DCV ± RBV	12
	SOF + RBV	24
G4	OMT/PTV/r + RBV	12
	LDV/SOF ± RBV	12
G5-6	LDV/SOF ± RBV	12
CIRROSIS Child-Pugh A		
Genotipo	Tratamiento	Duración (semanas)
G1a	OMT/PTV/r + DSV + RBV	24
	LDV/SOF + RBV	12
G1b	OMT/PTV/r + DSV + RBV	12
	LDV/SOF + RBV	12
	LDV/SOF	24
G2	SOF + RBV	12-16**
G3	SOF+PR	12
	SOF + DCV + RBV	24
G4-6	LDV/SOF + RBV	12
	LDV/SOF	24
CIRROSIS Child-Pugh B-C		
Genotipo	Tratamiento	Duración (semanas)
G1, G4, G5 y G6	LDV/SOF + RBV	12
	LDV/SOF	24
G2	SOF + RBV	16
G3	SOF + DCV + RBV	24

OMT: ombitasvir. PTV/r: paritaprevir/ritonavir. DSV: dasabuvir. RBV: ribavirina. LDV: ledipasvir. SOF: sofosbuvir. DCV: daclatasvir.

(*) En pacientes naïve, con RNA < 6x10⁶UI/mL se puede acortar la duración del tratamiento a 8 semanas.

(**) Ampliar el tratamiento a 16 semanas en cirróticos previamente tratados.

Bibliografía

- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45-S57.
- WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014.
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333.
- Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver int* 2011;31 Suppl 2:30-60.
- Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014;21:5-33.
- Boletín de Salud Pública de Navarra. Nº 81. Febrero de 2015.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014;59(1):318-27.
- Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis* 2011;31:331-339.
- Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood LA, et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban U.S. population. *J Infect Dis* 1982;145:886.
- Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J et al. Diagnóstico en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014.
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2002;347:975-982.
- Romero-Gómez M, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, Salmerón J et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128(3):636-41.
- Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is a strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:e118.
- Ficha técnica de Simeprevir disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
- Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191-198.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343-350.
- Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-1601.
- Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1349-59.
- Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):83S-88S.
- McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2000;343(23):1666-72.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-1432.
- Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germainidis G, Lonjon I, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2004;126:703-714.
- Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.
- Berenguer J, Álvarez-Pellicer J, Martin PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50(2):407-413.
- European Association for Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL; Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444.
- Poordad F, McCone Jr, J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
- Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.

34. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC). *J Hepatol* 2013;59:434-441.
35. Hezode C, Fonatine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147:132-142.
36. Pawlotsky JM. The science of direct-acting antiviral and host-targeted agent therapy. *Antivir Ther* 2012;17:1109-1117.
37. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176-1192.
38. Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62(3):932-54.
39. Ficha técnica de Sofosbuvir disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
40. Ficha técnica de Daclatasvir disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
41. Ficha técnica de Harvoni® disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.
42. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsaky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-413.
43. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa-2a or -2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414-426.
44. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hasmenein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
45. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, 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-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-1765.
46. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219A.
47. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60:220A.
48. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 and 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
49. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199-236.
50. Ficha técnica de Viekirax®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183999.pdf.
51. Ficha técnica de Exviera®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf.
52. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
53. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-1603.
54. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-1992.
55. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad. 21 de Mayo de 2015.



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

PRESIDENTA

Cristina Ibarrola Guillén

VICEPRESIDENTE

Ignacio Yurss Arruga

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Gabriela Elizondo Rivas

COORDINADOR

Juan Erviti López