REVISTA ACAD

Rev ACAD 2015; 31(3):37-40

EDITORIAL 2

Tratamiento de la Infección por VHC. ¿Quedan Pacientes Difíciles de Curar?

En el año 1986, el Dr. Hoofnagle publicó la primera evidencia de la eficacia del interferón (IFN) en la curación de la hepatitis VHC (en ese momento hepatitis noA, noB)[1], si bien esta evidencia era indirecta toda vez que el VHC no se descubre hasta el año 1989[2]. Desde entonces hasta hace prácticamente unos meses, el IFN ha seguido formando parte de la columna vertebral del tratamiento frente el VHC, primero en monoterapia, más tarde en biterapia asociado a la ribavirina y, finalmente, en triple terapia, asociándose a un agente antiviral directo (AAD) y la ribavirina. Durante estos años, se ha ido incrementando la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) y se han ido perfeccionando las herramientas que predicen la posibilidad de curarse en función de factores del huésped y del virus. Y, de esta forma, surge un nuevo concepto, el de los pacientes difíciles de curar[3].

Los términos de "difícil curación" y de "difícil de tratar", se utilizan indistintamente en la literatura y representan, desde nuestro punto de vista, una notable dificultad a la hora de establecer el motivo por el qué determinados pacientes no consiguen la eliminación de la infección[4]. Nosotros creemos que una clasificación más correcta de los pacientes en función de la facilidad o no de alcanzar la curación de la infección pudiera ser ésta:

- *Pacientes difíciles de curar. Este grupo está formado por los pacientes que no presentan dificultades añadidas de ningún tipo para el tratamiento antiviral, pero en los cuales la respuesta terapeútica es baja.*
- *Pacientes difíciles de tratar. Este segundo grupo estaría formado por los enfermos en los cuales la administración del tratamiento presenta dificultades especiales, siendo éstas referidas fundamentalmente problemas de seguridad: incremento de la probabilidad de potenciales efectos secundarios, dificultad para la administración por una determinada vía, interacciones clínicamente relevantes, pacientes con comorbilidades que prohíben el uso de antivirales específicos y los pacientes con problemas de adherencia.*
- *Pacientes con dificultades de acceso. Aunque durante unos años (2011-2013) la mayoría de los pacientes tenían una enorme dificultad para ser sometidos a tratamiento antiviral, la irrupción del Plan Estratégico Nacional Frente a la Hepatitis C ha venido a solucionar una parte muy significativa de este problema[5]. Así, en este momento, los pacientes con difícil acceso al tratamiento lo constituyen algunos colectivos como los reclusos o los enfermos mentales (recluidos o no en instituciones cerradas).*
- *Y, finalmente, creo que existe un colectivo especialmente relevante desde el punto de vista numérico: los pacientes difíciles de encontrar, que estaría formado por el amplísimo número de sujetos que desconocen que están infectados por el VHC. En estos pacientes no diagnosticados, es evidente que no podemos instaurar el tratamiento adecuado. De nuevo, el Plan Estratégico Nacional Frente a la Hepatitis C deberá diseñas los caminos adecuados para resolver este problema[5].*

Pero vamos a centrarnos en el título de este artículo: ¿existen realmente pacientes difíciles de curar en esta era de la terapia libre de IFN con AADs?. En efecto, la revolución en la terapia antiviral hace que muchos grupos de pacientes considerados difíciles de curar, tengan unas tasas de respuesta similares a los pacientes "fáciles de curar". Probablemente todos estaríamos de acuerdo con los siguientes enfermos infectados con el VHC eran difíciles de curar: alta carga viral, portadores del haplotipo TT de la IL28B, genotipo 1a, cirróticos, no respondedores a un tratamiento previo con doble o triple terapia,

coinfectado por el VIH o con una insuficiencia renal avanzada (grados 4 ó 5). Pero si repasamos los resultados de la terapia antiviral en estos grupos de pacientes observamos, no sin sorpresa, que los resultados son idénticos a los obtenidos en los pacientes más fáciles de curar. Vamos a ver algunos ejemplos. Los ensayos ION 1, 2 y 3 que evalúan la eficacia de la combinación de sofosbuvir y ledipasvir en pacientes genotipo 1, demuestran una eficacia similar (y superior al 90% en todos los casos) independientemente del subtipo del genotipo 1, de la carga viral, de la existencia o no de cirrosis o del fracaso de un tratamiento previo [6, 7, 8]. Del mismo modo, los ensayos SAPPHIRE 1 y 2 (en naives y pretrados respectivamente) que estudian la eficacia de la combinación de paritaprevir/r, ombitasvir y dasabuvir asociado a ribavirina, objetivan una tasa de RVS superior al 95% independientemente de los factores antes señalados [9, 10]. Y resultados similares obtienen la combinación de sofosbuvir y daclatasvir (con o sin ribavirina) o la combinación de los nuevos agentes antivirales aún en fase III, grazoprevir y elbasvir con o sin ribavirina [11, 12] Está claro que estos resultados avalan un cambio conceptual de primer nivel: los pacientes infectados por el genotipo 1, sean 1a ó 1b, cirróticos, con alta carga viral o con un genotipo de la Il28B desfavorable ya no pertenecen al colectivo de pacientes difíciles de curar. Pero si analizamos el resultado en términos de RVS de los pacientes coinfectados con el VIH los resultados son iguales; por ejemplo, el ensayo ALLY-2 que evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación sofosbuvir más daclatasvir en pacientes genotipo 1 coinfectados con el VIH y que incluyó tanto pacientes naïve como tratados con anterioridad sin respuesta, y de los que el 14% eran cirróticos, demostró una elevadísima tasa de eficacia antiviral (superior al 95% en los grupos tratados durante 12 semanas) [13]. Es decir, que la terapia antiviral libre de IFN es igual de eficaz en pacientes monoinfectados que coinfectados por el VIH; este aspecto es de transcendental importancia toda vez que los pacientes coinfectados constituyen un subgrupo de especial mal pronóstico por el incremento de la velocidad de progresión de la fibrosis. Pero si nos preguntan por algún subgrupo de pacientes en los que la dificultad de la respuesta era la norma, sin duda, los pacientes con una insuficiencia renal avanzada (grados 4 ó 5) son paradigmáticos. Pero, y de nuevo la espectacularidad de los resultados nos deja perplejos, los resultados que se han mostrado en el EASL de hace unos días contradicen este hecho. Así, la combinación 3D de Abbvie ensayada en 20 pacientes genotipo 1 (13 sujetos 1a y 7 sujetos 1b) ha demostrado sin lugar a dudas, su seguridad y, con resultados todavía incompletos su enorme potencialidad de supresión de la carga viral [14]. Pero los datos son aún mejores en el ensayo denominado C-SURFER; en éste se investiga la eficacia y seguridad de grazoprevir y elbasvir en 210 pacientes con insuficiencia renal avanzada (la mayoría en hemodiálisis) observando una RVS en 115 de 116 pacientes (la curación de la práctica totalidad de los pacientes) en 12 semanas de tratamiento [15].

Por lo tanto si los pacientes con alta carga viral, portadores del haplotipo TT de la IL28B, genotipo 1a, cirróticos, no respondedores a un tratamiento previo con doble o triple terapia, coinfectado por el VIH o con una insuficiencia renal avanzada (grados 4 ó 5) ya no son difíciles de curar con la práctica clínica habitual: ¿tenemos algún reto asistencial en el futuro inmediato?, ¿Quedan pacientes difíciles de curar?. Seguro que tenemos muchos retos por delante; desde el punto de vista asistencial, en los próximos meses/años veremos o participaremos en muchos ensayos en los que se analizará el papel de la ribavirina, la duración óptima de la terapia antiviral y la posibilidad de acortamiento de la misma en algunos pacientes, la combinación óptima de AADs (dos o tres, siempre con un NS5b y un NS5a,...) y otros muchos aspectos que facilitarán el tratamiento y la adherencia, hasta hacerle un régimen de enorme facilidad para pacientes y médicos.

Respecto a la segunda pregunta, por desgracia todavía quedan pacientes difíciles de curar. Entre éstos destacan los pacientes infectados por el genotipo 3, los pacientes con una cirrosis descompensada y, finalmente un grupo emergente y que no analizaremos en esta revisión, los enfermos que fracasan tras una terapia con AADs libre de IFN. Como hemos visto con anterioridad, los pacientes con una cirrosis compensada alcanzan tasas de RVS similares a los de los pacientes sin cirrosis. Pero, por desgracia, los resultados no son superponibles en los pacientes con una cirrosis descompensada y/o con hipertensión portal [16]. Especialmente, esta disminución de la eficacia se centra en las poblaciones en las que es más necesaria la curación de la infección, los cirróticos Child C [17] como nos han mostrado los últimos trabajos en este sentido comunicados en el EASL, aunque bien es cierto que el número de pacientes Child C tratados ha sido escaso [18]. No existe una razón demostrada para que la eficacia antiviral sea menor en este subgrupo de pacientes, aunque se postulan una disminución de la biodisponibilidad del principio activo o la presencia de "santuarios" virales en el hígado cirrótico con severo trastorno del flujo intrahepático. Es evidente que necesitamos una intensa investigación sobre el o los mecanismos que condicionan el fracaso del tratamiento. Pero además de la eficacia antiviral, en la cirrosis descompensada debemos tener en cuenta la potencial mejora de la función hepática asociada al propio tratamiento antiviral o los beneficios que puede suponer en términos de evitar un trasplante o un retrasplante.

Por último, los pacientes infectados por el genotipo 3, hasta hace unos años considerado el genotipo más fácil de curar con tasas de RVS superiores al 70%, constituyen un grupo donde la RVS es claramente subóptima [19]. Además de una

menor eficacia de los agentes antivirales, exceptuando el daclatasvir, el genotipo 3 se caracteriza por un incremento en la velocidad de progresión de la cirrosis, un potencial oncogénico mayor y una, sin duda, mayor probabilidad de desarrollar complicaciones extrahepáticas de tipo metabólico. De este modo, mientras que 12 semanas de tratamiento antiviral son suficientes en la mayoría de los pacientes infectados con otros genotipos, la infección por genotipo 3 necesita, en muchos casos, 24 semanas de tratamiento y, a pesar de lo prolongado de la terapia, el éxito puede ser tan bajo como del 60% en pacientes cirróticos [20]. Aunque algunas combinaciones recientes basadas en daclatasvir, con resultados preliminares, sugieren que un tratamiento combinado con sofosbuvir y ribavirina durante 24 semanas puede alcanzar el 85% de éxito, de momento, el genotipo 3 es el rey en el reino de los pacientes difíciles de curar.

JOAQUÍN CABEZAS, SUSANA LLERENA
SUSANA MENÉNDEZ, JAVIER CRESPO
Servicio Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
IDIVAL. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A,-non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. N Engl J Med 1986;315:1575-8.
2. Choo, QL Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359–62.
3. Scheel TKH, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. Nature Medicine 2013;19:837–49.
4. Terrault N. Difficult-to-Cure Populations with Chronic Hepatitis C: Vanishing in the DAA Era?. Hepatology 2015; in press. doi: 10.1002/hep.27892.
5. Plan Estratégico Nacional frente al VHC. http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/a77478e2a1147600cb9979b5992281cb.pdf.
6. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370: 1889-98. doi: 10.1056/NEJMoa1402454. Epub 2014 Apr 11.
7. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P; ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Medz 2014;370:1483-93. doi: 10.1056/NEJMoa1316366. Epub 2014 Apr 11.
8. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW; ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1879-88. doi: 10.1056/NEJMoa1402355. Epub 2014 Apr 10.
9. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370:1604-14. doi: 10.1056/NEJMoa1401561. Epub 2014 Apr 10.
10. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370:1594-603. doi: 10.1056/NEJMoa1315722. Epub 2014 Apr 10.
11. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: the efficacy and safety of daclatasvir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Aliment Pharmacol Ther 2015 May 27. doi: 10.1111/apt.13264.
12. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, Murillo A, Weis N, Nahass R, Shibolet O, Serfaty L, Bourliere M, DeJesus E, Zuckerman E, Dutko F, Shaughnessy M, Hwang P, Howe AY, Wahl J, Robertson M, Barr E, Haber B. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet 2015 Mar 21;385(9973):1087-97. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61793-1. Epub 2014 Nov 11.

13. Wyles DL, Ruane P, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer AF, Morgan TR, Sherman KE, Liu Z, Noviello S, Ackerman P. Daclatasvir plus Sofosbuvir for treatment of HCV genotypes 1–4 in HIV–HCV coinfection: The ALLY-2 study. J Hepatol 2015; 62 (supp 2): s263.
14. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, Bernstein D, Podsadecki T, Cohen D, Shulman NS, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Lawitz E. Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: The RUBY-I Study. J Hepatol 2015;62(Supp 2):S257.
15. Roth D, Nelson D, Bruchfeld A. C-SURFER: grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease. J Hepatol 2015;62(Supp 2):S263
16. Saxena V, Nyberg L, Pauly M, Ready J, Szpakowski JL, Piasecki B, Nyberg A, Winston B, Redd J, Catalli L, Dasgupta A, Straley S, Sommer K, Witt G, Rathbun R, Terrault N. Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C Infected Patients with Compensated and Decompensated Cirrhosis: A Matched Analysis. J Hepatol 2015;62(Supp 2):S669-S670.
17. Foster G, McLauchlan J, Irving WL, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV Genotypes 1 and 3. J Hepatol 2015;62(Supp 2): S190.
18. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes E, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: Phase 3 ALLY-1 study. J Hepatology 2015:62(supp 2):S261.
19. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain?. Hepatology 2014;59:2403-12. doi: 10.1002/hep.26905
20. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. Hepatology 2015;61:1127-35. doi: 10.1002/hep.27726. Epub 2015 Mar 10.