

# Avances del tratamiento del virus de la Hepatitis C

## Advances in the treatment of Hepatitis C virus

**Montserrat Laguno, María Martínez-Rebollar, Josep Mallolas**

*Unitat de VIH-SIDA. Servei d'Infeccions. Hospital Clínic-IDIBAPS. Barcelona.*

Los enormes avances realizados en la última década en el mundo de la virología han permitido conocer en profundidad el ciclo de replicación del virus de la hepatitis C e identificar diferentes dianas terapéuticas para poder bloquear dicha replicación.

Los primeros fármacos que se desarrollaron con actividad antiviral directa para el VHC (AADs) fueron los inhibidores de la proteasa NS3 (-previres, IP) telaprevir y boceprevir que añadidos al PEG-interferón y la ribavirina (PEG+RBV) duplicaron la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) de la terapia doble clásica (PEG+RBV), pero a costa de incrementar los efectos adversos y la carga medicamentosa. Eran drogas con una pésima farmacocinética que obligaban a una dosificación dos o tres veces al día y cuyo metabolismo hepático por vía del citocromo P-450 conducía con frecuencia a importantes interacciones con el tratamiento antirretroviral u otros fármacos que tomase el paciente. Rápidamente, en esta primera familia de fármacos se desarrollaron nuevas moléculas con una dosificación más sencilla, muy bien tolerados, con una mejor barrera genética (paritaprevir, simeprevir, grazoprevir...) y que asociados a otros AADs obtuvieron tasas de respuesta muy elevadas sin necesidad de tener que tomar interferón. Se han comunicado recientemente datos de dos nuevos IP en estudio, más potentes, con actividad pangenotípica y mejor perfil metabólico (voxilaprevir y glecaprevir).

Otra enzima sobre la que se han desarrollado fármacos con efecto inhibitorio es la polimerasa NS5B (-buvires), Al igual que en el tratamiento antirretroviral para el VIH disponemos en la actualidad de fármacos análogos de nucleósidos/nucleótidos o bien no análogos que actúan a este nivel. El paradigma de

los fármacos análogos es el sofosbuvir; una droga potente, bien tolerada con una alta barrera genética y un perfil de tolerancia excelente. En cuanto a los no análogos, por ejemplo, dasabuvir, presentan como limitación una potencia y barrera genética bajas por lo que siempre deben administrarse asociados a otros fármacos para conseguir la respuesta viral.

El tercer gran grupo de drogas con actividad antiviral directa para el VHC es el que actúa a nivel de la proteína NS5A (-asvires). Esta proteína no parece tener una actividad enzimática directa, sino que sería la encargada de reclutar proteínas virales y del propio huésped para favorecer la formación de los nuevos viriones. Pertenecen a esta familia fármacos presentes en el mercado como daclatasvir, ledipasvir, omvitasvir y elbasvir, y otros todavía en desarrollo como velpatasvir y pibrentasvir con una mayor barrera genética a la resistencia y actividad pangenotípica.

Desde finales del 2014 disponemos en las farmacias hospitalarias de varios AADs y algunos de ellos en presentación comercial coformulada. Estas combinaciones son capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral en más del 90% de los casos, con escasos efectos adversos y una duración limitada a 12 o 24 semanas según el grado de enfermedad.

El gran volumen de pacientes candidatos a terapia, el elevado coste inicial de la misma y la presión social de los afectados que se generó al inicio con la llegada de estos tratamientos obligaron a las autoridades sanitarias a la elaboración de un "Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud"<sup>1</sup> que entró en vigor el día 1 de abril de 2015.

Desde entonces, gracias a la enorme implicación de los especialistas, se ha podido documentar en el registro nacional

de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) más de 60.000 pacientes tratados en España consiguiéndose tasas de curación y seguridad muy similares a las reportadas en los ensayos clínicos.

En la elección del tratamiento más adecuado para cada uno de los pacientes, debemos tener en cuenta su situación clínica, la existencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes, la evaluación del daño hepático y el genotipo/subtipo viral. Por tanto, es imprescindible una información rigurosa para escoger la mejor pauta terapéutica de acuerdo con los cambios en la evidencia disponible.

La información que se genera con estas pautas en diferentes escenarios se comunica con presteza en congresos y queda recogida en las guías clínicas. Estos documentos se actualizan periódicamente con la intención de facilitar la labor de los médicos que tratan pacientes infectados por el VHC, indicando las pautas más recomendables que pueden determinar mayor probabilidad de curación, con menor riesgo y menor duración del tratamiento. Ejemplo de ello son las recomendaciones de las diferentes asociaciones internacionales para el estudio del hígado: la *European Association for the Study of Liver* (EASL)<sup>2</sup>, la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD)<sup>3</sup> o las guías españolas de la AEEH y Sociedad Española de Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) actualizadas muy recientemente en enero del 2017<sup>4</sup>.

A pesar del esfuerzo realizado, todavía son numerosos los pacientes con VHC en espera de ser tratados. Un porcentaje importante de éstos son pacientes con poca lesión histológica hepática (F0-F2), por tanto, no priorizados. La curación de la infección en estos pacientes resolvería de manera definitiva su enfermedad y la mayoría de ellos podrían ser dados de alta del sistema sanitario. Un grupo de pacientes en el que existe poca información en cuanto a la eficacia y seguridad del tratamiento del VHC es el del consumidor activo de drogas<sup>5</sup>. Hasta el momento actual sólo se han presentado los resultados de dos ensayos clínicos con AADs dirigidos a esta población con unos excelentes resultados de RVS<sup>6,7</sup>. Parece lógico pensar que este paciente con elevado riesgo de transmisión debería ser tratado de forma prioritaria, dentro de unidades especializadas experimentadas en la atención a la pluripatología que frecuentemente presenta este tipo de paciente (en muchas ocasiones con trastornos psiquiátricos asociados, problemas sociales y otras enfermedades infecciosas crónicas como el VIH), por un equipo multidisciplinar (donde además de tratar su VHC se le proporcione ayuda integral para la reducción de daños o la propia deshabituación a los tóxicos). En este sentido nos parece muy interesante la experiencia que se presenta en el artículo de M. Navarro et al<sup>8</sup>, donde una

cohorte de pacientes consumidores activos de drogas o en programa de metadona han sido tratados con AADs con un elevado cumplimiento y una elevada tasa de RVS. En este trabajo se demuestra que el tratamiento con sustitutivos opiáceos y el consumo ocasional de drogas no compromete la eficacia del tratamiento con AAD.

Los datos epidemiológicos y de la historia natural de la infección crónica por el VHC sugieren claramente que todos los pacientes debieran ser tratados. El argumento económico ha tenido un peso muy importante en el momento de priorizar los pacientes a tratar hasta la actualidad; pero sabemos que la única forma de erradicar la infección sería tratar a todos los pacientes de manera que se pudiera reducir notablemente el reservorio de virus que constituye el foco a partir del cual se producen las nuevas infecciones.

El coste de los nuevos AADs ha ido disminuyendo significativamente como consecuencia de la negociación entre la Industria Farmacéutica y las autoridades sanitarias. Además, es probable que dicho coste pueda verse modificado a medida que aparezcan nuevos fármacos que en un futuro próximo tendremos en el mercado.

El Plan Nacional para el tratamiento de la hepatitis C se puso en marcha con una financiación destinada a abordar los casos más graves de la enfermedad; una vez conseguido este primer objetivo, la meta final debe ser la eliminación de la infección por el VHC en nuestro país. Para ello, es muy importante, además de generalizar el tratamiento, invertir en estudios epidemiológicos sólidos y en programas de cribado poblacional para identificar los pacientes que están infectados y poderlos tratar.

## Bibliografía

1. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan\\_estragico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estragico_hepatitis_C.pdf). Acceso: 30 de enero de 2017
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>. Acceso: 30 de enero de 2017.
3. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org>. Acceso: 30 de enero de 2017.
4. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Disponible en: [https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo\\_HepatitisC.pdf](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf). Acceso: 30 de enero de 2017.

5. Aspinall E, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of Hepatitis C Virus Infection Among People Who are Actively Injecting Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;57:s80-89.
6. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol*. 2015;63:364-9.
7. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:625-34.
8. Navarro M, Sala M, López-Góngora S, Font B, Gasch O, Falgueras L, Rudi N, Chapinal O, Cervantes M, et al. El tratamiento con sustitutivos opiáceos y el consumo ocasional de drogas no comprometen la eficacia del tratamiento de la Hepatitis C con pautas libres de interferón en coinfectados por VIH y VHC. *Rev Enf Emerg*. 2017;16(1):18-22.