

# Tratamiento de la hepatitis C en cirrosis: beneficios y riesgos

Alex Ruiz S.<sup>1,2</sup> y Alejandro Soza R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Gastroenterología, Clínica Alemana de Valdivia. Valdivia Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Este trabajo está parcialmente financiado por proyecto FONDECYT #1130357 de CONICYT a AS.

Recibido: 03 de julio de 2016

Aceptado: 25 de agosto de 2016

## Correspondencia a:

Dr. Alex Ruiz Salas  
Escuela de Medicina, Universidad Austral de Chile.  
Unidad de Gastroenterología, Clínica Alemana de Valdivia, Chile.  
Teléfono:  
[+56 63] 2246100  
Celular:  
[+56 9] 78489425  
ar.ruiz81@gmail.com

## Treatment of hepatitis C in cirrhosis: risks and benefits

Hepatitis C virus infection is one of the main causes of liver disease affecting more than 180 million of people worldwide. In Chile it affects approximately 50,000 individuals. Chronic infection usually occurs with a long time of symptomless inflammation which defines a high risk of cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplantation. Effective antiviral therapy, defined as sustained virologic response (SVR) improves the prognosis of the infected subject. Current treatment regimens with direct acting antivirals have achieved high rates of therapeutic efficacy (SVR > 90% in different groups) with an appropriate safety profile. The addition of ribavirin increases the antiviral effect and reduces the duration of therapy. Cirrhotic patients are at greatest risk for developing complications, particularly liver cancer, and they have priority for treatment indication. Classically, cirrhotic show lower rates of effectiveness and high risk of adverse effects, but with the new antivirals, these patients can achieve high recovery rates. Therapy improves liver function and further decreases the viral reinfection after liver transplantation, so cirrhotic patients in the waiting list should be treated unless they have contraindications or high risk of side effects. Effective therapy is also associated with lower risk of developing hepatocellular carcinoma, but cirrhotic patients should keep vigilance programs despite effective treatment.

**Key words:** Hepatitis C, cirrhosis, direct acting antivirals, hepatocellular carcinoma, liver transplantation and ribavirin.

## Resumen

La infección crónica por virus de la hepatitis C es una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial, afectando a más de 180 millones de personas. En Chile, se estima que existen unos 50.000 infectados. La infección habitualmente cursa con largos periodos de inflamación asintomática que determinan un alto riesgo de desarrollo de cirrosis, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático. La terapia antiviral efectiva, definida como respuesta viral sostenida (RVS) mejora el pronóstico global de los infectados. Los esquemas terapéuticos actuales, con antivirales de acción directa, han logrado altas tasas de eficacia terapéutica (RVS > 90% en la mayoría de los grupos) con un adecuado perfil de seguridad. El uso de ribavirina ha logrado potenciar el efecto antiviral y reducir la duración de la terapia. Los pacientes cirróticos son un grupo de mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones, particularmente hepatocarcinoma, por lo que tienen prioridad para la indicación de tratamiento. Clásicamente, los cirróticos han tenido menores tasas de efectividad y alto riesgo de efectos adversos, pero con los nuevos antivirales, estos pacientes pueden lograr altas tasas de curación. La terapia mejora la función hepática y adicionalmente disminuye la reinfección viral post trasplante hepático, por lo que todos los cirróticos deberían tratarse pre trasplante, a menos que tengan contraindicaciones o alto riesgo de efectos adversos. La terapia efectiva también se asocia a menor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma, pero los pacientes cirróticos deben mantenerse en programas de seguimiento a pesar de un tratamiento efectivo.

**Palabras clave:** Hepatitis C, cirrosis, antivirales de acción directa, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático, ribavirina.

## Introducción

La infección crónica por virus de la hepatitis C es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, afectando a más de 180 millones de perso-

nas a nivel mundial<sup>1</sup> y determinando una importante causa de cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) y trasplante hepático<sup>2</sup>. En Chile, se estima que existen aproximadamente 50.000 personas infectadas, constituyendo una de las principales causas de trasplante

hepático<sup>3</sup> y representando un importante problema de salud pública con alta carga social y económica.

La ruta principal de infección es la vía parenteral. En nuestro medio, el antecedente de transfusión sanguínea antes del año 1996, es el factor de riesgo más importante. Aun así, en aproximadamente 40% de los infectados no es posible identificar un factor de riesgo específico<sup>4</sup>.

Se define como infección crónica a la presencia de ARN viral en sangre por más de 6 meses desde la primoinfección. La enfermedad, posteriormente, puede producir inflamación hepática que es asintomática en casi todos los pacientes. Este período es variable, pudiendo durar décadas. La inflamación crónica puede llevar a fibrosis hepática y finalmente al desarrollo de cirrosis con las consecuencias clínicas propias de esta condición. El riesgo de desarrollar cirrosis hepática, a 20 años, se ha estimado entre 14 y 45% en los pacientes que no reciben tratamiento<sup>5</sup>. Una vez establecida la cirrosis, la posibilidad de desarrollar una descompensación o CHC es de aproximadamente 20% a 5 años, lo cual determina una disminución significativa de la expectativa de vida en estos pacientes<sup>6</sup>. Lamentablemente, no existen factores que permitan predecir con exactitud qué pacientes tienen un riesgo mayor de progresión de la enfermedad.

El objetivo de la terapia es lograr la curación de la infección, lo cual se define como la ausencia de ARN viral mantenido por 12 o 24 semanas después de finalizar la terapia (respuesta viral sostenida-RVS). La infección es curada en más de 99% de los pacientes que alcanzan RVS<sup>7,8</sup>. Estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que los pacientes que alcanzan RVS tienen menor incidencia de CHC, mortalidad por enfermedad hepática y, lo que es aún más importante, disminución de mortalidad por todas las causas<sup>7</sup>. Por esta razón, la posibilidad de contar con tratamientos curativos, constituye una estrategia real y efectiva para evitar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de sus complicaciones.

Lamentablemente, el objetivo de eficacia terapéutica de los esquemas en base a interferón ha sido históricamente limitado, los cuales se asocian a un alto riesgo de efectos adversos, determinando la necesidad de suspensión de la terapia en aproximadamente 20-30% de los pacientes<sup>9</sup>. Sin embargo, con el advenimiento de los nuevos antivirales de acción directa (AAD), los cuales se administran por vía oral, por períodos cortos de tiempo (8 a 24 semanas) y libres de interferón, las tasas de RVS superan el 90% en la mayoría de los casos<sup>10</sup>.

A pesar de estos buenos resultados, aún quedan algunos grupos especiales en los que la efectividad del tratamiento puede ser menor o que presentan problemas particulares en la aplicación de estas nuevas terapias. A continuación discutiremos específicamente

el manejo de la infección crónica por hepatitis C en el grupo de pacientes cirróticos en la nueva era de esquemas terapéuticos libres de interferón.

### Consideraciones para definir el inicio de la terapia antiviral en cirrosis

Los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4 Meta-vir) o cirróticos son aquellos que tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones<sup>7</sup>. Por esta razón constituyen el grupo de pacientes que requieren una priorización del tratamiento.

Al momento de la valoración inicial debe establecerse claramente el grado de fibrosis hepática, la presencia de elementos que sugieran mayor gravedad de la enfermedad (trombocitopenia, ictericia, hipoalbuminemia, ascitis, encefalopatía y várices esofágicas entre otros), la presencia de comorbilidades que determinen ajustes del tratamiento (enfermedad renal crónica, consumo del alcohol, coinfección con hepatitis B/VIH, etc.), la presencia de manifestaciones extrahepáticas y posibles contraindicaciones para la terapia<sup>11</sup>, además del antecedente de terapias previas. En la actualidad, la valoración de la fibrosis hepática avanzada puede ser adecuadamente establecida con la utilización de *test* no invasivos como el Fibroscan®, entre otros<sup>12</sup>.

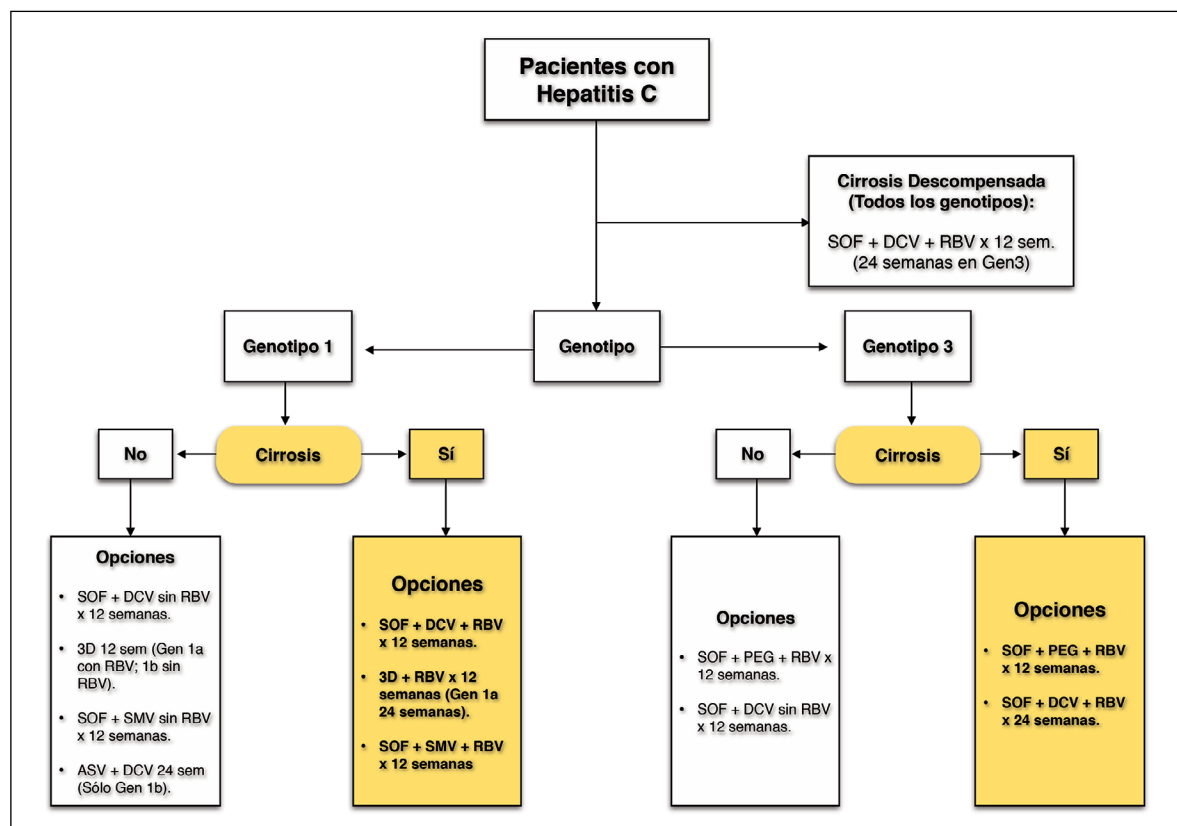
Clásicamente, los pacientes cirróticos han logrado menores tasas de RVS, asociado a una alta tasa de efectos adversos<sup>13</sup>. Por esta razón, actualmente, los nuevos esquemas de antivirales de acción directa, libres de interferón, constituyen la estrategia terapéutica de elección, con tasas de RVS mayores de 80% en la mayoría de los grupos<sup>10</sup>.

### Elección del esquema terapéutico

La elección del esquema terapéutico debe basarse, además de las consideraciones previamente descritas, en el tipo de genotipo viral (genotipo 1b es el más frecuente en nuestro medio) y en la presencia de cirrosis compensada o descompensada. Los pacientes con cirrosis descompensada y aquellos Child B o C no deben ser candidatos a terapia con interferón. En la Figura 1 se muestra el algoritmo de elección de terapia.

### Terapia antiviral y trasplante hepático en cirrosis

Los pacientes cirróticos por virus C pueden requerir un trasplante hepático tanto por progresión de la enfermedad y deterioro de la función hepática, como por el desarrollo de complicaciones que determinen una menor supervivencia (ej: hepatocarcinoma), por lo que alcanzar una RVS puede incidir favorablemen-



**Figura 1.** Algoritmo de elección del esquema terapéutico en pacientes con infección crónica por Hepatitis C (Genotipo 1 y 3) y Cirrosis (Adaptado de la Guía Clínica AUGÉ Manejo y tratamiento de la Infección crónica por Virus de la Hepatitis C (VHC). Julio, 2015). Se incluyen sólo esquemas de tratamiento de infección por genotipos 1 y 3 por constituir más del 95% de los infectados en Chile. Para otros genotipos se puede consultar la Guía GES. Abreviaciones: SOF: Sofosbuvir 400 mg día; DCV: Daclatasvir 60 mg día; ASV: Asunaprevir 100 mg cada 12 h; 3D: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir 150/100/25 mg día + dasabuvir 250 mg cada 12 h; RBV: Ribavirina 1.000 mg día en < 75 kg/1.200 mg día en > 57 kg; PEG: peginterferón 2 $\alpha$  o 2 $\beta$ ; SMV: Simeprevir 150 mg día.

te en la indicación de trasplante hepático por estas indicaciones<sup>7</sup>. El escenario de decidir el momento de tratar y trasplantar puede ser complejo. La reinfección viral post trasplante es universal y reduce la supervivencia del injerto<sup>14</sup>, por lo que el tratamiento pre trasplante tiene por objetivo prevenir la infección del hígado trasplantado y mejorar la función hepática pre trasplante (en pacientes con cirrosis descompensada)<sup>10</sup>.

Los pacientes con función hepática conservada (Child A), que tienen indicación de trasplante por hepatocarcinoma pueden ser tratados con todos los esquemas terapéuticos por períodos de 12 a 24 semanas<sup>10</sup>. Los pacientes cirróticos descompensados, con enfermedad avanzada (Child B, C), pueden recibir el esquema de sofosbuvir, daclatasvir y ribavirina por 12 semanas (24 semanas en genotipo 3), sin embargo, los datos de seguridad son limitados en pacientes con enfermedad muy grave (MELD > 20 o Child > 12

puntos), por lo que en este grupo debería considerarse la indicación de trasplante hepático antes de tratar<sup>10</sup>.

### **Rol de la ribavirina en los esquemas terapéuticos actuales**

A pesar del advenimiento y resultados de los nuevos esquemas terapéuticos con AAD, la ribavirina sigue teniendo un rol significativo en muchos de ellos, donde su adición ha demostrado una potenciación del efecto antiviral que se traduce en un acortamiento de la terapia al 50% del período respecto a un régimen sin ribavirina<sup>10</sup>. En el contexto de pacientes cirróticos, la adición de ribavirina está indicada en todos los esquemas terapéuticos propuestos, a menos que exista contraindicación para su uso. Sin embargo, dado sus potenciales efectos adversos (principalmente anemia), los pacientes requieren un seguimiento estrecho para su reconocimiento y manejo, lo que muchas veces determina un ajuste de dosis.

**Carcinogénesis y terapias actuales en cirrosis**

El 90% de los casos de carcinoma hepatocelular (CHC) se desarrolla en individuos cirróticos, por lo que esta condición constituye el principal factor de riesgo para su aparición y progresión. Los pacientes con infección crónica por virus C y cirrosis tiene un riesgo de entre 1 y 3% anual para el desarrollo de hepatocarcinoma, riesgo que es mayor en pacientes con genotipo 1b<sup>15</sup>. La RVS se ha asociado a una menor incidencia de CHC<sup>7</sup>.

Un estudio reciente<sup>16</sup> sugiere que los pacientes infectados con hepatitis C que han tenido CHC tratado con cirugía, radiofrecuencia o quimioembolización tendrían un inesperado aumento en la recurrencia CHC luego de terapias antivirales orales. La explicación propuesta es una disminución de la vigilancia inmunológica frente al tumor al eliminar el virus. Sin embargo, otro reporte más reciente con mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado no confirma estos hallazgos<sup>17</sup>.

**Seguimiento post terapia en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis**

A pesar de la mejoría esperable post tratamiento, los pacientes cirróticos que logran una RVS deben mantenerse en seguimiento post tratamiento para tamizaje de CHC, endoscopia digestiva alta para identificar la presencia de várices esofágicas y establecer el

riesgo de hemorragia digestiva variceal según los protocolos establecidos (Baveno VI)<sup>18</sup>. Adicionalmente, en cada paciente debe establecerse el riesgo de otras complicaciones asociadas a la cirrosis hepática y definir el manejo específico según cada caso en particular.

**Conclusión**

La terapia contra la hepatitis C ha sido revolucionada en los últimos años con la disponibilidad de AAD que han permitido acortar el tratamiento, aumentar enormemente su eficacia y mejorar la seguridad. Esto ha permitido ampliar la indicación del tratamiento a grupos que antes estaban más limitados en sus opciones, como los pacientes con cirrosis que tenían bajas tasas de respuesta o directamente no podían acceder al tratamiento si estaban descompensados. El impacto de estas terapias está en plena evaluación en estos momentos, pero la evidencia actual sugiere que hay mejoría de la función hepática, reversión de fibrosis en algunos casos y disminución del riesgo de hepatocarcinoma. No debe olvidarse, sin embargo, que el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma no desaparece luego del tratamiento, por lo que los pacientes con cirrosis que han obtenido una RVS deben mantener vigilancia habitual para detección precoz de esta neoplasia.

**Referencias**

- 1.- 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: 1333-42.
- 2.- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-38.
- 3.- Soza A, López-Lastra M. [Hepatitis C in Chile: burden of the disease]. *Rev Med Chile* 2006;134:777-88.
- 4.- Soza A, Arrese M, González R, Alvarez M, Pérez RM, Cortés P, et al. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2004; 3: 146-51.
- 5.- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S35-46.
- 6.- Wong JB. Cost-effectiveness of treatments for chronic hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107: 74S-8S.
- 7.- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-93.
- 8.- Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dietrich 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: 1593-601.
- 9.- Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006; 355: 2444-51.
- 10.- European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.
- 11.- Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Cabva 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)-NCT01514890. *J Hepatol* 2013; 59: 434-41.
- 12.- Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-302.
- 13.- Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, Gane EJ, Messinger D, Hadziyannis SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 388-97.
- 14.- García-Retortillo M, Forn X, Feliú A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and

## Patología Hepática

- immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 680-7.
- 15.- Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46: 1350-6.
- 16.- Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *J Hepatol* 2016; S0168-8278(16)30113-1 [Publicación electrónica en avance].
- 17.- The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CIRVIR and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of Direct Acting Antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from the ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016; S0168-8278(16)30259-8 [Publicación electrónica en avance].
- 18.- de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-52.