

Mejora del curso clínico de la cirrosis hepática por virus de hepatitis C posterior al tratamiento efectivo con antivirales de acción directa

Improvement of clinical course of liver cirrhosis due to chronic hepatitis C after successful treatment with direct acting antivirals

Hugo Cedrón-Cheng^{1,a}, Christian Siccha Sinti^{2,b}, Martín Tagle Arróspide^{1,a}

¹ Clínica Angloamericana. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico gastroenterólogo y hepatólogo, ^b Médico.

Recibido: 25/05/20 - Aprobado: 11/12/21

ORCID: Hugo Cedrón-Cheng: <http://orcid.org/0000-0002-9057-829X>, Christian Siccha Sinti: <http://orcid.org/0000-0002-3582-753X>,

Martín Tagle Arróspide: <http://orcid.org/0000-0001-8717-6196>

RESUMEN

Los antivirales de acción directa son drogas nuevas altamente efectivas y seguras para el tratamiento de la hepatitis C crónica. Sin embargo, a pesar de la erradicación del virus de hepatitis C en pacientes con cirrosis hepática descompensada, aun es controversial su efecto en la mejora del cuadro clínico, disminución de complicaciones asociadas, riesgo de desarrollo de hipertensión portal y hepatocarcinoma. Presentamos dos pacientes con cirrosis hepática descompensada Child B por hepatitis C quienes recibieron tratamiento con drogas antivirales de acción directa. Luego del tratamiento, y confirmada la carga viral indetectable – respuesta viral sostenida – ambos pacientes mostraron una mejora significativa del curso clínico de la cirrosis hepática – Child A – y disminución de los niveles de fibrosis hepática determinados por métodos no invasivos.

Palabras clave: *Hepatitis C; Antivirales; Fibrosis hepática (fuente: DeCS BIREME).*

ABSTRACT

Direct-acting antivirals are new drugs, highly effective and safe against chronic hepatitis C. However, despite of hepatitis C eradication in patients with decompensated liver cirrhosis, their effect in improving the clinical course, reducing liver-related complications and the risk of developing portal hypertension and hepatocellular carcinoma is still controversial. We present two patients with decompensated liver cirrhosis Child B due to hepatitis C who received treatment with direct-acting antiviral drugs. After treatment, and with the confirmation of undetectable viral load – sustained viral response – both patients showed significant improvement in the clinical course of liver cirrhosis – Child A – and a decrease in the amount of liver fibrosis measured with non invasive methods.

Keywords: *Hepatitis C; Antiviral agents; Fibrosis, liver (source: MeSH NLM).*

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C representa una de las mayores causas de falla hepática crónica y de aparición de carcinoma hepatocelular. Las terapias basadas en interferón conseguían bajas tasas de erradicación viral, y se asociaban con severos efectos adversos sobre todo en pacientes con cirrosis hepática. El desarrollo de las nuevas terapias dirigidas contra el mismo RNA del virus, los antivirales de acción directa (AAD), ha cambiado la efectividad y seguridad del tratamiento, al grado que actualmente se puede hablar de una cura virológica, y algunos estudios sugieren

que puede retrasar o detener la actividad inflamatoria, generando una posible mejora de la fibrosis hepática.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1:

Paciente mujer de 75 años edad, con antecedente de talasemia menor, por lo cual recibió varias transfusiones sanguíneas durante su vida. Hace 24 años se le diagnosticó hepatitis C durante un tamizaje, no recibió ningún tratamiento en ese momento. Hace

Citar como: Cedrón-Cheng H, Siccha Sinti C, Tagle Arróspide M. Mejora del curso clínico de la cirrosis hepática por virus de hepatitis C posterior al tratamiento efectivo con antivirales de acción directa. *Rev Gastroenterol Peru.* 2021;41(4):257-60. doi: <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2021.414.1350>

12 años, se le diagnosticó clínicamente y se confirmó por biopsia hepática, Cirrosis hepática. La hepatitis C era de genotipo 1A y se decidió iniciar tratamiento con interferón pegilado α más ribavirina, sin lograr respuesta sostenida posterior al tratamiento.

Acude a consultorio por cirrosis hepática estadio Child B descompensada por ascitis, y evaluación para posibilidad de un nuevo tratamiento para la hepatitis C. Al examen físico, la paciente se encontraba estable. No presenta ictericia, el abdomen era blando, globuloso, depresible, no doloroso y no se palpaba masas. Sus exámenes de laboratorio mostraban Hb: 11,1 g/dl, leucocitos: 1 900 x mm³, plaquetas: 90 000 x mm³, VCM: 74,4, bilirrubina total 1,57 mg/dl, AST 69 UI/L, ALT 72 UI/L, albúmina 3,7 g/dl, fosfatasa alcalina 81 UI/L, GGTP 20,8 UI/L, alfa-feto proteína 8,2 mg/dl, la carga viral de HCV RNA era 509 164 UI/ml. Índices APRI = 2,018, FIB 4 = 6,78. En la ecografía abdominal, no se observaron lesiones proliferativas en el hígado cirrótico, sin embargo, se evidencia abundante líquido libre en cavidad, vena porta y vena esplénica dilatadas. En la endoscopia digestiva alta, la paciente presenta várices esofágicas prominentes grado III, y requirió ligadura, realizándose tres sesiones hasta la erradicación.

Se inició tratamiento para hepatitis C con el esquema de ledipasvir 90 mg /sofosbuvir 400 mg (Harvoni®) diarios más ribavirina a dosis bajas (600 mg diarios) durante 12 semanas, para tratamiento de la hepatitis C, además de espironolactona 50 mg al día, para la ascitis. La paciente toleró bien el tratamiento sin eventualidades.

Al terminar el tratamiento, la paciente se sintió mejor, el nuevo control de carga viral de RNA de VHC es indetectable (<12 UI/ml). Los niveles de enzimas hepáticas se normalizaron (ALT 30 UI/L, AST 34 UI/L), APRI = 0,877, FIB 4 = 4,29. Aunque disminuyó el nivel de hemoglobina a 10,5 g/dl, probablemente atribuible al uso de la ribavirina. Se la citó para nueva evaluación en las 12 semanas posteriores al tratamiento, y la paciente refirió que ya no usaba espironolactona. La carga viral siguió indetectable, la hemoglobina se encontró en 11,3 g/dl y mejoró su albúmina a 4,56 g/dl. La ecografía de control demostró escaso líquido libre, aproximadamente 400 ml. La paciente es declarada con cura virológica de la hepatitis C y el estado de cirrosis como compensada: clase A de Child-Turcotte-Pugh.

Caso 2:

Paciente mujer de 71 años, natural de Lima, sin antecedentes de importancia, asintomática. Durante el estudio de plaquetopenia, se le encontró serología positiva a hepatitis C, motivo por el cual acude a control y evaluación para tratamiento.

Al examen físico se evidencia leve palidez, telangiectasias en tórax, discretas palmas hepáticas, discreto edema de miembros inferiores. Abdomen globuloso, blando, depresible, no visceromegalia, matidez en flancos, resto no contributorio.

Sus exámenes de laboratorio mostraron Hb: 13 g/dl, leucocitos: 3 500 x mm³, plaquetas: 78 000 x mm³. Bilirrubina total 1,79 mg/dl, AST 71 UI/L, ALT 50 UI/L, albúmina 2,9 g/dl, fosfatasa alcalina 321 UI/L, GGTP 93 UI/L, alfa-feto proteína 25 mg/dl, carga viral (HCV RNA) 126 828 UI/ml. Genotipo 1B, APRI = 2,395, FIB 4 = 9,14. Se le realizó ecografía abdominal con presencia de ascitis leve-moderada, sin lesiones focales en el hígado, y en resonancia magnética que confirma los resultados previos. En la endoscopia digestiva alta, se apreció várices esofágicas grado II. Fibroscan mostró 17 KPa de mediana de rigidez hepática, concluyente con fibrosis avanzada, cirrosis hepática Child B.

Con estos resultados se inició tratamiento con sofosbuvir 400 mg más ledipasvir 90 mg (Harvoni®) diario por 12 semanas. A las 12 semanas del término del tratamiento, se confirmó carga viral indetectable, normalización de las pruebas de función hepática, APRI = 1,012, FIB 4 = 4,73, los niveles de albúmina normales y ecografía sin líquido libre. Se declaró la cura virológica y cirrosis hepática compensada estadio Child A, un nuevo fibroscan mostró un valor de 14 KPa de mediana de rigidez hepática.

DISCUSIÓN

La terapia médica contra el virus de la hepatitis C ha cambiado radicalmente en los últimos años ⁽¹⁾. Hasta la década pasada, los regímenes basados en la aplicación de interferón conseguían respuestas virológicas sostenidas (RVS) a las 12 semanas de culminar el tratamiento (RVS) cercanas al 40%, y en pacientes que ya tenían el diagnóstico de cirrosis hepática, las tasas de RVS eran aún menores, lo cual hacía que su uso sea cuestionable, asociado a los efectos adversos que se desencadenaban ⁽²⁾. La llegada de los antivirales de acción directa (AAD) ha conseguido cambiar este pronóstico, logrando tasas de RVS cercanas al 100%, y nos hace pensar que hay una cura total para esta enfermedad ⁽³⁾.

Anteriormente antes de decidir iniciar una terapia antiviral, el médico debía determinar siempre el genotipo y la carga viral, lo cual incrementaba también los costos. Actualmente con los nuevos AAD pangenotípicos no se requiere hacer la genotipificación, y se debería iniciar tratamiento tan pronto como sea posible ⁽⁴⁾.

Determinar el estado de la función hepática del paciente, antes del inicio de antivirales basados

en interferón era fundamental, muchos pacientes deterioraban severamente su estado general, su función hepática y tenían que abandonar el tratamiento por los diversos efectos adversos. Los AAD, por el contrario, además de ser de administración oral y requerir menos tiempo de tratamiento, son muy bien tolerados aún en pacientes con estadios avanzados de cirrosis hepática, disminuyendo la tasa de abandono del tratamiento por efectos adversos y para muchos mejorando la función hepática y posiblemente el nivel de fibrosis hepática.

La Asociación Americana para el Estudio del Hígado en conjunto con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (AASLD/IDSA) recomiendan el régimen de sofosbuvir/ledipasvir (400 mg / 90 mg) una vez al día durante 12 semanas, o el uso de sofosbuvir/velpatasvir (400 mg / 100 mg) una vez al día durante el mismo periodo de tiempo⁽⁵⁾. Con la combinación de sofosbuvir/ledipasvir se reportan RVS a las 12 semanas de tratamiento de cerca del 97%⁽⁶⁾. De igual manera, con la combinación de sofosbuvir/velpatasvir se obtienen tasas de RVS a las 12 semanas de 98% para genotipo 1a y 99% para genotipo 1b⁽⁷⁾.

En nuestro primer caso la decisión de añadir ribavirina a la terapia AAD se basó en los estudios de SOLAR-1 y SOLAR-2. En el estudio SOLAR-1, se evaluó la tasa de RVS en pacientes cirróticos descompensados con el VHC del genotipo 1, incluyendo a aquellos que iban a trasplante hepático⁽⁸⁾. Aproximadamente 97% de estos pacientes quienes usaron el régimen de ledipasvir, sofosbuvir y ribavirina lograron una RVS luego de 12 semanas de tratamiento⁽⁸⁾. En el estudio SOLAR-2, un trabajo multicéntrico que implicaba pacientes de los genotipos 1 y 4, se demostró que el uso de ledipasvir, sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas también conseguía tasas altas de RVS, tanto en pacientes en espera de trasplante como en aquellos post trasplantados⁽⁹⁾.

Actualmente el índice aspartato aminotransferasa / plaquetas (APRI), el fibrosis 4 (FIB-4) y la elastografía hepática – Fibroscan son los mejores marcadores no invasivos para determinar fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática avanzada asociada al virus de hepatitis C⁽¹⁰⁾, y de acuerdo a la guía de la EASL, la biopsia hepática sólo debe usarse para determinar la etiología de la enfermedad hepática como por ejemplo en casos de hepatitis autoinmune o cuando se haya agotado todos los medios serológicos y no invasivos para un diagnóstico difícil. Algunos estudios han demostrado el impacto de la respuesta viral sostenida (RVS) posterior al tratamiento de la hepatitis C con AAD en la mejora de los marcadores de no invasivos de fibrosis hepática, como observamos en nuestros pacientes. Sin embargo, también se plantea que esta mejora de los scores no invasivos se debe en parte a la sobrestimación inicial de la fibrosis hepática (APRI

y FIB 4) por el impacto de la necroinflamación en los niveles de transaminasas y que disminuye posterior a obtener una RVS. En este contexto, al evaluar el artículo de Kronfli y colaboradores, donde se estudian modelos mixtos para el seguimiento de la fibrosis hepática y la RVS posterior al uso de AAD, se observa que la elastografía hepática (Fibroscan), es la herramienta más confiable para seguir la fibrosis posterior a la RVS⁽¹¹⁾. El valor de elastografía hepática alto en un inicio, mejora posterior al tratamiento con AAD y la obtención de la RVS como observamos en nuestro segundo caso. La pregunta pendiente a futuro y que requiere mayores estudios, es determinar el impacto que puede tener generar mejora de la fibrosis hepática en el riesgo de nuestros pacientes de sufrir hepatocarcinoma u otras complicaciones.

Si consideramos que en nuestros pacientes observamos una mejora de la clase funcional Child-Turcotte-Pugh (CPT), así como el puntaje MELD, posterior al tratamiento AAD con o sin RBV, tenemos que mencionar el estudio de SOLAR-2, donde se observa la mejora persistente de la clase funcional CPT luego de 12 semanas de tratamiento con AAD⁽⁹⁾. Iguales resultados se observan al revisar el estudio de Trotter et al., 2017, donde varios pacientes con cirrosis descompensada por VHC en lista de espera de trasplante hepático, luego de ser tratados con AAD, mejoraron significativamente su score de MELD (en especial los MELD score mayor a 20), y ello cambiaba su orden de prioridad para la lista de espera y pronóstico, como observamos en nuestros dos casos presentados⁽¹²⁾.

Hasta la fecha se necesitan aún más estudios para concluir el real impacto de la RVS posterior a tratamiento con AAD en pacientes con fibrosis hepática avanzada por hepatitis C. Sin embargo, es evidente que algunos pacientes mejoran su estadio funcional posterior al tratamiento al igual que sus marcadores no invasivos de fibrosis hepática, planteándose que la regresión de la cirrosis hepática es posible en una proporción aún no establecida de estos pacientes, y queda claro dado su efectividad y seguridad que ofrecer tratamiento con AAD a todo paciente con fibrosis hepática avanzada por hepatitis C impacta en su sobrevida, no habiendo prácticamente contraindicaciones para el tratamiento con estos nuevos agentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khullar V, Firpi RJ. Hepatitis C cirrhosis: New perspectives for diagnosis and treatment. *World J Hepatol.* 2015;7(14):1843-1855. doi: 10.4254/wjh.v7.i14.1843
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2004;351(5):438-50. doi: 10.1056/NEJMoa040842.
3. Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting

- antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(12):1276-92. doi: 10.1111/apt.13633.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
 5. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus [Internet]. Alexandria, VA: AASLD-IDS; 2017 [citado el 3 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org>
 6. 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(20):1889-98. doi: 10.1056/NEJMoa1402454.
 7. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1,2,4,5 and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610.
 8. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149(3):649-59. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010.
 9. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):685-697. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00052-9.
 10. Rockstroh JK. Non invasive markers for monitoring fibrosis regression after HCV cure: what do they promise?. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):478-479. doi: 10.1093/cid/ciaa698.
 11. Kronfli N, Young J, Wang S, Cox J, Walmsley S, Hull M, et al. Liver fibrosis in HIV-Hepatitis C virus (HCV) co-infection before and after sustained virologic response: what is the best non-invasive marker for monitoring regression? *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):468-477. doi: 10.1093/cid/ciaa702.
 12. Trotter JF. Controversies in liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2017;13(2):133-135.

Correspondencia:

Hugo Guillermo Cedrón Cheng
Gastroenterólogo – Hepatólogo
Clínica Anglo Americana
E-mail: hcedron@gmail.com