



Revisión

Avances en el tratamiento de la hepatitis C

Carmen Vinaixa^{a,b}, Victoria Aguilera^{a,b} y Marina Berenguer^{a,b,c,*}^aSección de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España^bCentro de Investigación Biomédica en Red: enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Valencia, España^cFacultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2012

Aceptado el 31 de enero de 2013

On-line el 17 de abril de 2013

Palabras clave:

Hepatitis C

Inhibidores de la proteasa

Boceprevir

Telaprevir

Interferón pegilado

Ribavirina

RESUMEN

La aprobación reciente de nuevos fármacos inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) para el tratamiento de la hepatitis C crónica, genotipo 1, ha supuesto un incremento significativo en la tasa de respuesta vírica sostenida tanto en pacientes *naïve* como en los previamente tratados. Sin embargo, el aumento en la eficacia se ha acompañado de un incremento en los efectos adversos, que en ocasiones pueden ser graves, y de nuevos aspectos prácticos, como diferentes reglas de parada del tratamiento, así como de interacciones farmacológicas que obligan a un seguimiento muy cercano del paciente. La eficacia y seguridad de la triple terapia en poblaciones especiales, tales como los pacientes cirróticos o los trasplantados, es menos conocida y tiene ciertas particularidades, por lo que su uso debe realizarse con una monitorización exhaustiva.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Progress in hepatitis C treatment

ABSTRACT

Recent approval of new protease inhibitors (boceprevir and telaprevir) for the treatment of chronic hepatitis C, genotype 1, has meant a significant increase in the sustained viral response both in naive and previously treated patients. However, such efficacy increase has been accompanied by an increase in adverse events, sometimes serious, and new practical issues including different approaches to stop treatment and drug interactions that recommend a close follow-up of patients. The efficacy and safety of triple therapy in special populations such as cirrhotic and transplanted patients is less known and has some particulars, meaning that its administration requires an exhaustive monitoring.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Hepatitis C

Protease inhibitors

Boceprevir

Telaprevir

Pegylated interferon

Ribavirine

Introducción

La hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública, con cerca de 200 millones de personas crónicamente infectadas en todo el mundo¹. La infección crónica puede progresar hacia enfermedad hepática terminal y desarrollo de hepatocarcinoma (CHC) en un porcentaje relevante de pacientes, siendo el trasplante hepático la única opción terapéutica en esta situación. En este sentido, cabe destacar que la cirrosis secundaria a hepatopatía crónica por VHC es la principal indicación de trasplante hepático en EE. UU. y España, y la primera causa de CHC en Europa². Además, modelos predictivos estiman que en

2030, el 50% de los pacientes infectados por VHC tendrá cirrosis y que, por tanto, el riesgo de descompensación, así como de desarrollo de CHC, seguirán aumentando³.

Durante la última década y hasta hace menos de un año, el tratamiento estándar para la hepatitis C crónica consistía en la combinación de interferón pegilado (peg-INF) y ribavirina (RBV) durante 48 semanas, alcanzando tasas de respuesta vírica sostenida (RVS) cercanas al 40% para pacientes infectados por el genotipo 1⁴. Los factores asociados con RVS en los estudios de biterapia son el genotipo, el estadio de fibrosis, la edad y el sexo, la raza, el síndrome metabólico y factores genéticos. El polimorfismo IL-28B rs 12979860 CC, más frecuente en enfermos de raza blanca y asiáticos, ha demostrado ser la variable con más peso para predecir, antes de iniciar el tratamiento, la respuesta^{5,6}. Además, la cinética de la respuesta vírica durante el tratamiento y, en concreto, la presencia de respuesta vírica rápida (RVR) o ARN indetectable a las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mbhaym@teleline.es, mbhaym@terra.es (M. Berenguer).

4 semanas del tratamiento se ha mostrado como el factor predictivo de RVS de mayor peso. La RVS se asocia a mejoría clínica, regresión de la fibrosis, disminución de complicaciones derivadas de la enfermedad y aumento de la supervivencia⁷⁻¹⁰.

En los últimos meses se ha aprobado la comercialización de nuevos fármacos antivíricos directos, boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR), para el uso clínico en pacientes infectados por el VHC genotipo 1. Estos fármacos son inhibidores de las proteasas (IP) no estructurales NS3/4 A y consiguen una disminución muy importante de la replicación vírica¹¹. Deben ser administrados siempre junto con peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV para evitar la aparición de resistencias. La combinación de peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV asociada a estos IP consigue tasas superiores de RVS, cercanas al 75%, sobre todo en pacientes nunca tratados.

Si bien los 2 IP tienen similitudes, también existen diferencias reseñables en las pautas de tratamiento, posología y perfil tóxico, así como reglas de parada. En la [tabla 1](#) se detallan las características diferenciales principales de cada uno de los fármacos.

El TVR es un péptido de la familia ketoamida, biodisponible por vía oral, que demostró su eficacia y aceptable tolerancia en los estudios en fase I y II^{12,13}. Las recomendaciones del uso de TVR en la práctica clínica habitual son: administrar peg- $\text{INF-}\alpha$ + RBV ajustada a peso (15 mg/Kg) + TVR 750 mg/8 h con comida grasa durante 12 semanas (es decir, triple terapia [TT]). Posteriormente, se administra biterapia (peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV) durante 12 o 36 semanas adicionales. La duración total del tratamiento depende de la histología basal, la cinética de respuesta vírica y la existencia de tratamientos previos, así como del tipo de respuesta a los mismos. En los pacientes *naïve* o recaedores previos sin cirrosis, junto con RVR extendida, el tratamiento se acorta a 12 semanas adicionales de peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV. Por el contrario, en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (*naïve* o pretratados) y en los previamente tratados respondedores parciales o nulos, se debe prolongar el tratamiento 36 semanas adicionales después de las 12 semanas de TT.

El BOC también es un fármaco de la familia de las carboxamidas que inhibe la unión de la poliproteína no estructural comprometiéndose la tríada catalítica. Los ensayos en fase I y II han demostrado la eficacia y seguridad en pacientes con hepatitis crónica C

genotipo 1 y en pacientes con cirrosis compensada, estimando que la dosis óptima es de 800 mg/8 h¹⁵. El estudio de fase II SPRINT-1 evaluó la tasa de RVS dependiendo de la duración del tratamiento (24 o 48 semanas) en pacientes tratados con BOC en comparación con la biterapia (peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV) (67 frente a 38%)¹⁴. Observaron tasas de RVS mayores cuando se administraba previamente a la TT 4 semanas de biterapia (peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV), actualmente llamada fase de *lead-in* (LI). Las ventajas teóricas de esta fase LI, explicadas en este estudio, fueron que permitía reducir la aparición de cepas resistentes, así como la carga vírica antes de iniciar la TT¹⁴. Así, el esquema de tratamiento con BOC va siempre precedido de la administración de 4 semanas de LI. Si tras estas 4 semanas la carga vírica ha descendido > 1 unidad logarítmica (log) con respecto a la carga vírica basal, se continúa con TT (peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV + BOC) durante 24, 32 o 44 semanas más, dependiendo de la histología basal, de la historia de tratamiento anterior y de la cinética de la respuesta virológica. Así, en pacientes *naïve* sin cirrosis, que logran una respuesta rápida extendida (ARN indetectable en las semanas 8 y 24 de tratamiento), se puede acortar el tratamiento a 28 semanas. En pacientes que recaen o en respondedores parciales sin cirrosis se recomienda 4 semanas de peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV + 32 semanas de TT + 12 semanas de peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV. En pacientes cirróticos o respondedores nulos se recomienda 4 semanas de peg- $\text{INF-}\alpha$ y RBV + 44 semanas de TT.

Estas pautas obligan a incorporar nuevos términos de respuesta vírica ([tabla 2](#)), tales como la respuesta vírica extendida (RVRe), la *very rapid virological response* (vRVR, «respuesta vírica muy rápida»), y la respuesta vírica sostenida en la semana 12 tras finalizar el tratamiento¹⁵. La RVRe ha sido definida como la existencia de ARN indetectable en la semana 4 de TT, que se prolonga hasta la semana 12 en caso de TVR, o hasta la semana 24 en caso de BOC.

Triple terapia en pacientes no tratados previamente o *naïve*

Telaprevir

El estudio fase III ADVANCE incluyó a 1.095 pacientes y evaluó la eficacia de TVR en pacientes *naïve*, aleatorizados a 3 brazos de

Tabla 1
Diferencias entre boceprevir y telaprevir

Boceprevir	Telaprevir
Cápsulas de 200 mg	Cápsulas de 375 mg
Posología: 800 mg (4 cápsulas) cada 7-9 h con comida	Posología: 750 mg (2 cápsulas) cada 7-9 h, o 1.125 mg (3 cápsulas) cada 12 h, con comida grasa
Con fase <i>lead-in</i> : 4 semanas de biterapia (PR)	Sin fase <i>lead-in</i> (salvo excepciones)
24, 32 o 44 semanas de triple terapia	12 semanas de triple terapia (siempre)
Duración total: 28, 36 o 48 semanas	Duración total: 24 o 48 semanas
Reglas de parada: ARN VHC > 100 UI/ml en semana 8 de BOC o ARN VHC detectable en semana 24	Reglas de parada: ARN VHC > 1.000 UI/ml en semana 4 o en semana 12. Si en semana 24 el ARN VHC sigue detectable, suspender también la biterapia (PR)

BOC: boceprevir; ARN VHC: carga viral del virus de la hepatitis C; PR: interferón pegilado + ribavirina.

Tabla 2
Definiciones de respuesta virológica

Definiciones de respuesta virológica	Telaprevir	Boceprevir
Respuesta viral muy rápida	ARN VHC incuantificable en semana 2	
Respuesta viral rápida	ARN VHC incuantificable en semana 4 de tratamiento	ARN VHC incuantificable en semana 4 de triple terapia (equivalente a semana 8 de terapia total)
Respuesta viral rápida extendida	ARN VHC incuantificable en semanas 4 y 12	ARN VHC incuantificable en semanas 8 y 24
Respuesta viral precoz	Disminución > 2 log ARN VHC en semana 12 de tratamiento	
Respuesta viral precoz completa	ARN VHC incuantificable en semana 12 de tratamiento	
Respuesta fin de tratamiento	ARN VHC incuantificable al final del tratamiento	
Respuesta viral sostenida en la semana 12 postratamiento	ARN VHC incuantificable 12 semanas después de la finalización del tratamiento	
Respuesta viral sostenida en la semana 24 postratamiento	ARN VHC incuantificable 24 semanas después de la finalización del tratamiento	

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3799239>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3799239>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)