



Criterios para seleccionar a los pacientes infectados por el VHC que son candidatos al tratamiento antiviral

Anna S. Lok, M. D., F. R. C. P.

La reciente aprobación de dos inhibidores de proteasa y el incremento resultante en la respuesta sostenida viral (RSV) cuando cualquiera de ellos se adiciona al interferón pegilado (PEG-IFN) y la ribavirina (RBV), ha dado lugar a una oleada de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) que solicitan tratamiento. A algunos de estos pacientes se les había diagnosticado la infección por el VHC varios años atrás, y no estaban seguros de querer recibir tratamiento con PEG-IFN y RBV debido a la baja tasa de RVS, la elevada frecuencia de efectos adversos y la necesidad de recibir inyecciones. A otros pacientes que pudieron haber sido candidatos al tratamiento con PEG-IFN y RBV pero que afortunadamente presentaban una afectación hepática en estadio inicial, se les recomendó que esperasen hasta que apareciese un tratamiento más eficaz o mejor tolerado. Otros pacientes habían recibido ya uno o más ciclos de terapia basada en interferón (IFN) pero no alcanzaron la RVS o no habían podido tolerar los efectos adversos de PEG-IFN y RBV. Este artículo se centra en los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, ya que el telaprevir y el boceprevir no han sido aprobados para otros genotipos; tampoco incluye a los pacientes con enfermedades para las que el telaprevir y el boceprevir no han recibido la aprobación (véase la Tabla 1).

En la Tabla 2 se resumen los factores que deben considerarse para determinar si es conveniente que un paciente inicie el tratamiento contra el VHC en este momento. Como la nueva terapia estándar para el VHC incluye PEG-IFN y RBV, los pacientes con contraindicaciones para estos fármacos no deben iniciar el tratamiento todavía. Un factor fundamental para el éxito de la terapia triple es la capacidad del paciente

de seguir un régimen de tratamiento complejo. El telaprevir y el boceprevir deben administrarse cada 8 horas con algo de comida, y en el caso del telaprevir la comida acompañante debe contener 20 g de grasa para facilitar la absorción. Se ha observado que una baja concentración trough de telaprevir aumenta el riesgo de resistencia al fármaco¹. Por lo tanto, el tratamiento solo debe iniciarse en pacientes que estén motivados y sean capaces de cumplir el régimen de administración.

Los pacientes afroamericanos que reciben terapia doble con PEG-IFN y RBV muestran tasas de RVS significativamente inferiores a las de los pacientes caucásicos. La adición de un inhibidor de la proteasa a la combinación de PEG-IFN y RBV aumenta la tasa de RVS^{2,3} (véase la Figura 1) y, aunque las tasas de RVS de los afroamericanos siguen siendo inferiores a las de los caucásicos, el hecho de que la terapia triple haya mejorado la respuesta, ha despertado un gran entusiasmo entre médicos y pacientes para iniciar tratamiento del VHC.

En comparación con los genotipos desfavorables de la interleuquina-28B (CT y TT), el genotipo favorable (rs12979860 CC) se asocia a una tasa de RVS al menos 2 veces mayor tras el tratamiento con PEG-IFN y RBV⁴. La adición de telaprevir o boceprevir a PEG-IFN y RBV tiene un impacto mínimo sobre la RVS de los pacientes que presentan un genotipo favorable de la interleuquina-28B (IL-28B), pero en los pacientes con genotipos IL-28B desfavorables la tasa de RVS es de 2 a 3 veces superior^{5,6} (véase la Figura 2). La evaluación del genotipo IL-28B es poco importante a la hora de determinar si debe recomendarse el tratamiento, pero en países con una elevada

Abreviaturas: BPR, boceprevir y peginterferón/ribavirina; BPR48, boceprevir y peginterferón/ribavirina durante 48 semanas; AAD, antivirales de acción directa; VHC, virus de la hepatitis C; IL-28B, interleuquina-28B; PEG-IFN, peginterferón; PR, peginterferón/ribavirina; RBV, ribavirina; TGR, terapia guiada por la respuesta; SPRINT-2, Serine Protease Inhibitor Therapy 2; RVS, respuesta virológica sostenida; T8PR, telaprevir durante 8 semanas y peginterferón/ribavirina; T12PR, telaprevir durante 12 semanas y peginterferón/ribavirina.

De: University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, EE. UU.

Posibles conflictos de intereses: Becas de investigación: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Roche, Merck; Asesor: Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline.

Consulte este artículo en Internet en wileyonlinelibrary.com

© 2012 de la American Association for the Study of Liver Diseases

doi: 10.1002/cld.19



TABLA 1 Situaciones clínicas para las que no está aprobada la nueva terapia estándar contra el VHC

Cirrosis descompensada
Postrasplante
Coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana
Alteración renal
Genotipo del VHC diferente del genotipo 1
Niños

TABLA 2 Factores que deben considerarse para decidir cuándo iniciar la nueva terapia estándar contra el VHC

Factores relacionados con el huésped: raza, edad, comorbilidades, interacciones farmacológicas, circunstancias sicosociales, motivación, capacidad para seguir un régimen de tratamiento complejo y genotipo IL-28B
Factores relacionados con la enfermedad: estadio de la fibrosis
Factores relacionados con el tratamiento: administración previa de IFN o ausencia de exposición previa a IFN

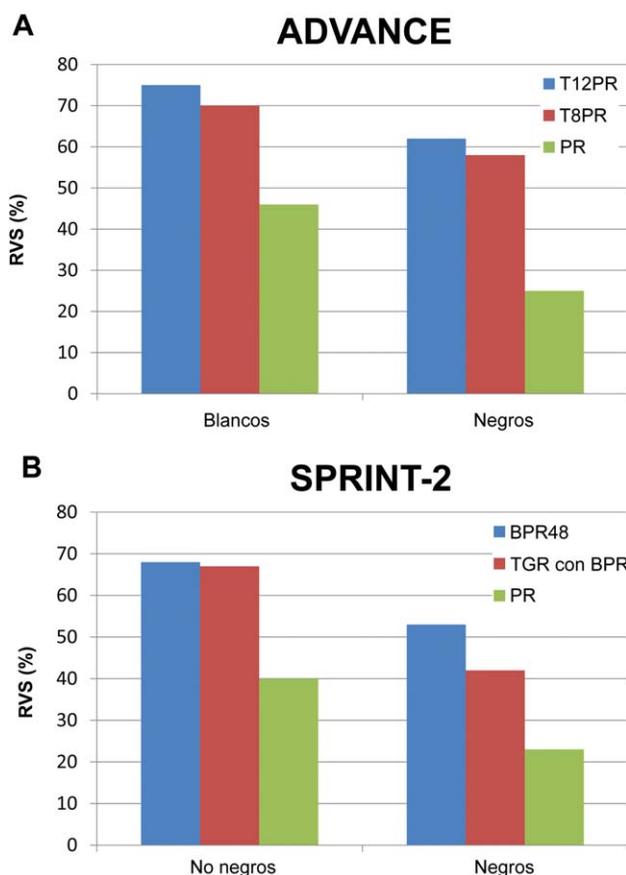


FIGURA 1 Tasas de RVS (A) en pacientes de raza blanca y negra del estudio ADVANCE² y (B) en pacientes de raza negra o de otra raza del estudio SPRINT-2³. Abreviaturas. BPR: boceprevir y peginterferón/ribavirina; BPR48: boceprevir y peginterferón/ribavirina durante 48 semanas; PR: peginterferón/ribavirina; TGR: terapia guiada por la respuesta; SPRINT-2: *Serine Protease Inhibitor Therapy 2*; T8PR: telaprevir durante 8 semanas y peginterferón/ribavirina; T12PR: telaprevir durante 12 semanas y peginterferón/ribavirina.

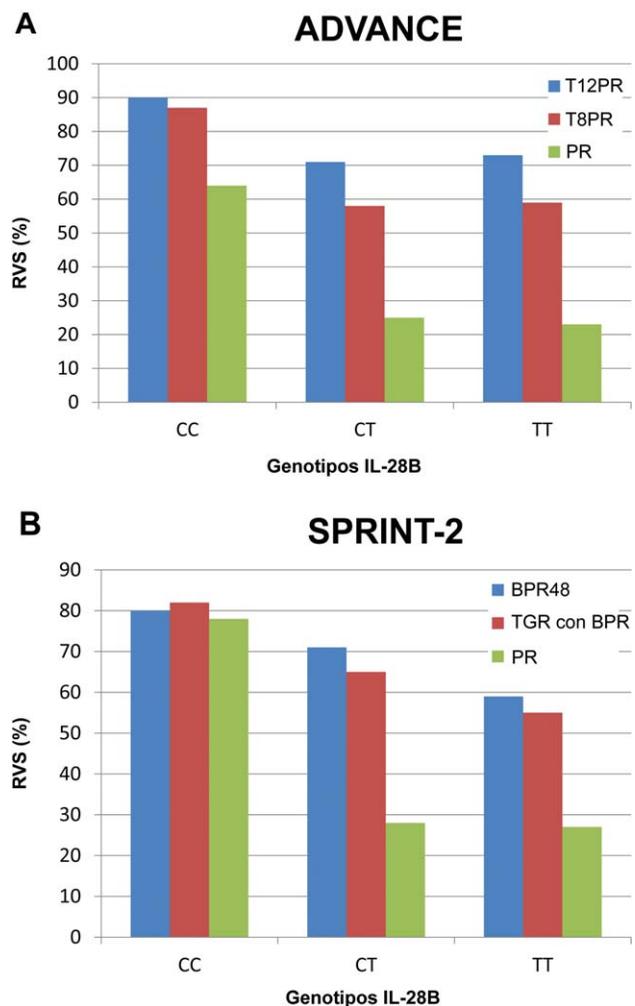


FIGURA 2 Tasas de RVS en pacientes con los genotipos IL-28B CC, CT y TT (A) en el estudio ADVANCE⁵ y (B) en el estudio SPRINT-2⁶. Abreviaturas. BPR: boceprevir y peginterferón/ribavirina; BPR48: boceprevir y peginterferón/ribavirina durante 48 semanas; PR: peginterferón/ribavirina; TGR: terapia guiada por la respuesta; SPRINT-2: *Serine Protease Inhibitor Therapy 2*; T8PR: telaprevir durante 8 semanas y peginterferón/ribavirina; T12PR: telaprevir durante 12 semanas y peginterferón/ribavirina.

prevalencia de genotipos IL-28B favorables y con recursos limitados, el análisis del genotipo IL-28B podría ayudar a identificar a aquellos pacientes que obtendrían el mayor beneficio de la terapia triple.

No todos los pacientes con infección crónica por el VHC progresan a cirrosis, por lo que las directrices anteriores solo recomendaban iniciar el tratamiento en los pacientes con riesgo de enfermedad hepática progresiva y, en consecuencia, la evaluación del estadio de la alteración hepática formaba parte integral de la evaluación previa al tratamiento. La introducción de la terapia triple, que ha permitido mejorar las tasas de RVS, ha llevado a plantear la conveniencia de recomendar el tratamiento del VHC a todos

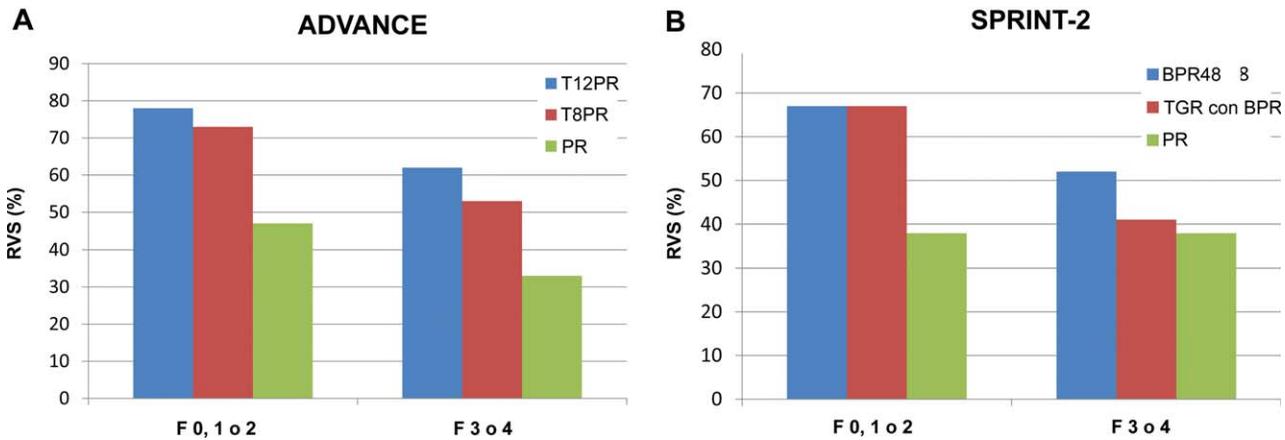


FIGURA 3 Tasas de RVS en los pacientes sin fibrosis, con fibrosis leve o con fibrosis portal (Metavir F0, F1 o F2), o bien con puentes de fibrosis y cirrosis (Metavir F3 o F4) (A) en el estudio ADVANCE² y (B) en el estudio SPRINT-2³. Abreviaturas. BPR: boceprevir y peginterferón/ribavirina; BPR48: boceprevir y peginterferón/ribavirina durante 48 semanas; PR: peginterferón/ribavirina; TGR: terapia guiada por la respuesta; SPRINT-2: *Serine Protease Inhibitor Therapy 2*; T8PR: telaprevir durante 8 semanas y peginterferón/ribavirina; T12PR: telaprevir durante 12 semanas y peginterferón/ribavirina.

los pacientes, incluidos aquellos con fibrosis mínima o sin fibrosis. Los pacientes con fibrosis mínima suelen presentar tasas de RVS más elevadas que los pacientes con fibrosis avanzada, pero algunos de ellos nunca llegan a progresar a cirrosis y la mayoría pueden esperar a que aparezcan antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación o regímenes sin IFN. Los pacientes con cirrosis son los que tienen una necesidad más urgente de tratamiento, pero también son los que tienen una menor probabilidad de alcanzar la RVS. En los ensayos clínicos en fase 3 de boceprevir y telaprevir, los pacientes con puentes de fibrosis o cirrosis presentaron tasas de RVS inferiores a las de los

pacientes con fibrosis menos avanzada^{2,3} (véase la Figura 3). Sin embargo, esas tasas de respuesta justifican la recomendación de administrar la terapia triple a los pacientes con cirrosis, siempre que se tenga en cuenta que los ensayos clínicos en fase 3 incluían pocos pacientes con cirrosis y que todos ellos presentaban cirrosis compensada con recuentos celulares adecuados. Los pacientes con cirrosis tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos. La incapacidad de tolerar el tratamiento con PEG-IFN y RBV comprometerá la respuesta a la terapia triple y aumentará el riesgo de resistencia a los antivirales, por lo que hay que tener cuidado al recomendar la terapia triple a los pacientes con cirrosis, especialmente si se contempla la posibilidad de tratar a pacientes con bajos recuentos sanguíneos o con enfermedad descompensada.

Este análisis se aplica tanto a los pacientes que nunca han recibido IFN como a los que ya lo han recibido anteriormente. La adición de boceprevir o telaprevir a la terapia con PEG-IFN o RBV aumenta la tasa de RVS en los pacientes que ya han estado expuestos a IFN, pero el intervalo de respuesta es amplio, de modo que los pacientes que recidivaron previamente muestran tasas de RVS muy elevadas y los que no respondieron previamente muestran tasas de RVS muy inferiores⁷ (véase la Figura 4). El retratamiento con la terapia triple está claramente indicado en los pacientes que recidivan y merece la pena en la mayoría de los pacientes con respuesta parcial. Lo mejor para los pacientes sin respuesta previa, en los que se estima una probabilidad de RVS del 30%, sería esperar la aparición de terapias más eficaces, como la terapia cuádruple con PEG-IFN, RBV y dos AAD. Cabe la posibilidad de que los pacientes con cirrosis y sin respuesta previa no puedan

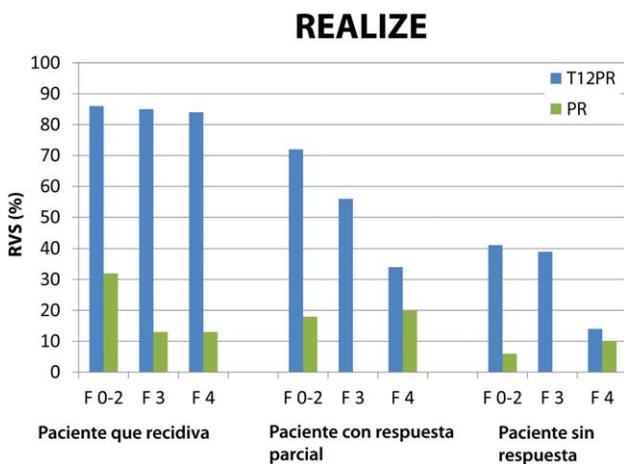


FIGURA 4 Tasas de RVS en los pacientes que presentaron recidiva o que mostraron una respuesta parcial o nula con la terapia previa en el estudio REALIZE, según el estadio de fibrosis previo al tratamiento⁷. Abreviaturas. PR: peginterferón/ribavirina; T12PR: telaprevir durante 12 semanas y peginterferón/ribavirina.



esperar hasta que aparezcan nuevas terapias, pero el deseo de tratar a estos pacientes en este momento debe moderarse, teniendo en cuenta que la probabilidad de RVS es solo del 14% y que la posibilidad de que aparezca resistencia al antiviral es $>50\%$ ⁷.

El rápido desarrollo de los AAD para el VHC y la mejor tasa de RVS que ofrece la nueva terapia estándar contra el VHC han despertado el entusiasmo de médicos y pacientes,

Referencias bibliográficas

1. Sarazzin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzeika B, Muh U, Welker M, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132:1767-1777.
2. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
3. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
4. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
5. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Bzowej NH, Muir AJ, Adda A, et al. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial [abstract]. *J Hepatol* 2011;54:S542.
6. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski M, et al. IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy [abstract]. *J Hepatol* 2011;54:S6.
7. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.

pero la euforia debe matizarse mediante una cuidadosa selección de los pacientes a fin de optimizar los beneficios y minimizar los riesgos.

CORRESPONDENCIA

Anna S. Lok, M.D., F.R.C.P., University of Michigan Medical Center, 3912 Taubman Center, SPC 5362, Ann Arbor, MI 48109, EE. UU. Correo electrónico: aslok@umich.edu