



Artículo disponible en:
www.sietediasmedicos.com

Solicitada acreditación

TEMA 3 HEPATITIS C

Tratamiento actual de la hepatitis C

Rosa María Morillas, Marga Sala, Helena Masnou, Esther Soler

Unidad de Hepatología. CIBERehd. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Objetivos de aprendizaje

- ▶ **¿Cuáles son los objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC?**
- ▶ **¿Cuál es el tratamiento actual de la hepatitis crónica por el VHC?**
- ▶ **¿Cuáles son las ventajas y desventajas del tratamiento con los antivirales de acción directa?**
- ▶ **¿Cuál es el papel del médico de familia en el tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica?**

HEPATITIS C

Rosa Morillas

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Epidemiología e historia natural de la hepatitis C

Diagnóstico de infección por el virus de la hepatitis C e indicaciones de tratamiento

Tratamiento actual de la hepatitis C

Efectos adversos del tratamiento de la hepatitis C crónica: qué hay que saber y manejo de la enfermedad

Objetivos del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) es conseguir la curación. El mejor indicador del efecto beneficioso y curativo del tratamiento es la respuesta virológica sostenida (RVS), que se define como niveles indetectables de ARN-VHC en la sangre a los 6 meses de finalizado el tratamiento antiviral. Se ha comprobado que la RVS se asocia a una mejoría en la calidad de vida del paciente, el mantenimiento de la erradicación viral a largo plazo y una mejora de la histología hepática evidente. Además, se ha demostrado que reduce la incidencia de carcinoma hepatocelular, así como las descompensaciones de la enfermedad hepática y la mortalidad por causa hepática. Sin embargo, no todos los pacientes infectados por el VHC se curan tras recibir una terapia antiviral.

Tratamiento

Hasta la actualidad, el tratamiento de elección de la hepatitis C crónica ha sido la combinación de interferón pegilado (IFN-PEG) y ribavirina (RBV). Las do-

sis y duración del tratamiento se ajustan al genotipo y al seguimiento de la carga viral durante el tratamiento. Así, la duración del tratamiento combinado con IFN-PEG más RBV (1.000-1.200 mg/día) es de 48 semanas para los genotipos 1 y 4, mientras que los genotipos 2 y 3 se tratan durante 24 semanas y requieren sólo 800 mg/día de RBV. La tasa de RVS obtenida con estas pautas es del 42-51% para el genotipo 1 y del 76-82% para los genotipos 2 y 3. El seguimiento del ARN-VHC a lo largo del tratamiento ha permitido diferenciar distintos patrones de respuesta en función del tiempo transcurrido desde el momento basal hasta que el ARN-VHC es negativo. Esto ha permitido identificar la duración óptima del tratamiento y acortarlo en los pacientes infectados por el genotipo 1 con una baja carga viral basal (<400.000 UI/mL), y que negativizan el ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento, a 24 semanas, o alargarlo a 72 semanas en los pacientes respondedores lentos (reducción de 2 logaritmos de la carga viral en la semana 12, pero no detectable en la semana 24 de tratamiento).

En los últimos años, la búsqueda de nuevas terapias para mejorar los resultados en el tratamiento de esta infección ha sido constante. Recientemente, se han aprobado dos nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis C, boceprevir y telaprevir, que se utilizan en combinación con INF-PEG y RBV. Estos fármacos suponen un cambio esperanzador en el tratamiento de la hepatitis crónica por genotipo 1 del VHC, aunque no están actualmente indicados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC causada por otros genotipos. Se trata de antivirales de acción directa (AAD) que actúan inhibiendo la replicación viral de la proteasa NS3/4A del virus. Así, estas nuevas formas de tratamiento están basadas en la terapia estándar, a la que se añaden nuevas moléculas que permiten mejorar y acortar la duración de tratamiento.

Ventajas de los antivirales de acción directa

Recientemente, se han publicado y comunicado los resultados de los estudios de triple terapia (INF-PEG + RBV + inhibidor de la proteasa) en fase III, tanto con telaprevir como con boceprevir. A partir del análisis de los estudios realizados en pacientes previamente no tratados infectados por el genotipo 1, parece evidente que la terapia triple con AAD, INF-PEG y RBV ejerce una mayor actividad antiviral en comparación con el tratamiento estándar, lo que se traduce en unas mayores tasas de RVS (alrededor del 75%). La triple terapia consigue, además, una reducción en la duración del tratamiento de 48 a 28 o 24 semanas en aproximadamente la mitad de los pacientes. La duración más corta del tratamiento facilita el cumplimiento y la tolerancia, y reduce los efectos adversos.

Este aumento de la eficacia se consigue también en todos los perfiles de pacientes con fracaso a un tratamiento previo con INF-PEG + RBV: pacientes con recaída previa, respondedores parciales y nulos (figura 1). La triple terapia consigue un 75-86% de RVS en los pacientes con una recaída previa, un

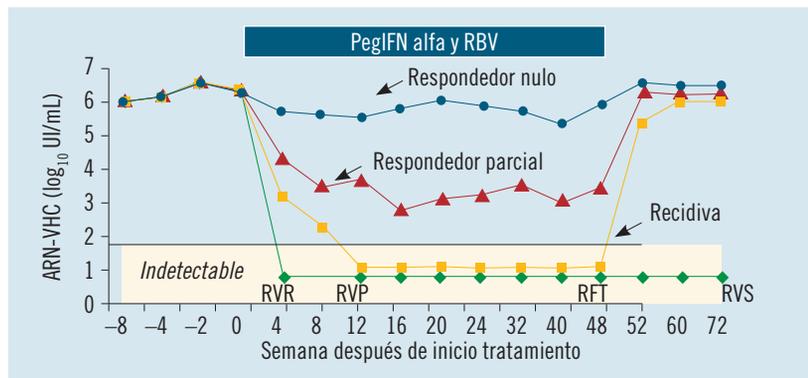


Figura 1. Perfiles de pacientes con fracaso a un tratamiento previo con IFN-PEG alfa-2a o alfa-2b y RBV. Log: logaritmo; IFN-PEG: interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b; RBV: ribavirina; RFT: respuesta al final del tratamiento; RVP: respuesta viral precoz (ARN-VHC indetectable en la semana 12 de tratamiento, o descenso de más de 2 logaritmos en la carga viral respecto a la carga viral basal); RVR: respuesta viral rápida (ARN-VHC indetectable en la semana 4 de tratamiento); RVS: respuesta viral sostenida

52-57% en los respondedores parciales y un 33% en los respondedores nulos, porcentajes significativamente superiores a los obtenidos mediante un retratamiento con INF-PEG y RBV.

Desventajas de los antivirales de acción directa

Sin embargo, con la terapia triple aumenta el riesgo de desarrollo de resistencias, lo que obliga a mantener el tratamiento con INF-PEG y RBV. La ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral. Estas resistencias, aunque parece que desaparecen de forma progresiva, tienen, a día de hoy, un significado incierto. No hay ningún estudio que haya valorado la sensibilidad a la exposición posterior de estos pacientes a otros antivirales de la misma familia.

Además, la triple terapia aumenta de manera significativa la incidencia de efectos adversos –ya frecuentes y a veces graves– del tratamiento estándar e incrementa las interacciones farmacológicas. En los estudios de registro, casi la mitad de los pacientes tratados con boceprevir presentó anemia y necesitó asociar eritropoyetina al tratamiento. Asimismo, aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con telaprevir presentó un exante-

ma cutáneo, que podría ser grave hasta en un 5% de los casos. Por otro lado, ambos fármacos se metabolizan, al menos en parte, por la vía del citocromo P-450, hecho que puede dar lugar a numerosas interacciones farmacológicas que deben tenerse muy presentes en la práctica clínica.

Otras desventajas de los AAD son que puede acompañarse de una reducción en el cumplimiento terapéutico del paciente, su eficacia es limitada en pacientes no respondedores puros al tratamiento estándar, en los que la tasa de RVS apenas alcanza el 30% y, sin lugar a dudas, su utilización implica un aumento significativo de los costes en una situación de reconocida crisis económica.

Triple terapia

En definitiva, la triple terapia tiene una eficacia superior a la del tratamiento clásico, ya que permite acortar la duración del tratamiento en muchos enfermos, pero ocasiona más efectos adversos, implica la necesidad de una evaluación más minuciosa y un seguimiento más frecuente del tratamiento y aumenta notablemente el coste. Por otro lado, existen más de 30 fármacos diferentes, en fases II y III, que podrían estar disponibles en un futuro próximo e implicarían un mayor aumento de la tasa de curación, con menor tiempo de tratamiento

y un número menor de efectos secundarios. Cualquier tratamiento que se prescriba en la actualidad debe tener en cuenta esta perspectiva de futuro y se debe adoptar una actitud prudente en cuanto a la incorporación a la práctica de estas primeras pautas triples.

¿Qué evaluación clínica debe hacerse en los pacientes con hepatitis crónica por el VHC para decidir si tienen que tratarse y el tratamiento que tienen que recibir?

A continuación expondremos la sistemática que aconsejan seguir la Sociedad Catalana de Digestología, la Asociación Española para el Estudio del Hígado y el Ministerio Nacional de Sanidad para evaluar a los pacientes con hepatitis C crónica, en los que se prevé la aplicación de un tratamiento antiviral:

- Determinar el genotipo del virus y la carga viral para poder establecer la estrategia terapéutica más adecuada.
- Estimar el grado de fibrosis hepática del paciente a través de cualquiera de los siguientes procedimientos:
 - Biopsia hepática reciente, aplicando un sistema de puntuación de la fibrosis, como Metavir, criterios de Scheuer u otros.
 - Fibroscan, considerando que hay una fibrosis significativa (equivalente a F2 o más) a partir de un valor de 7,6 kPa.
- Determinar el polimorfismo de la IL28B, pues se ha demostrado una fuerte asociación entre el polimorfismo en el gen *IL28B* y la RVS, siendo el genotipo CC el factor predictor más potente de RVS.
- Clasificar a los pacientes con hepatitis crónica por el VHC en alguna de las siguientes categorías, en función de si habían recibido o no un tratamiento previo con IFN-PEG y RBV y, en caso afirmativo, resultado del mismo:
 - Pacientes no tratados previamente, o *naïve*.
 - Recidivantes después de un tratamiento con IFN-PEG + RBV: pacientes que negativizan el ARN-VHC durante el tratamiento y éste se positiviza de nuevo una vez finalizado.

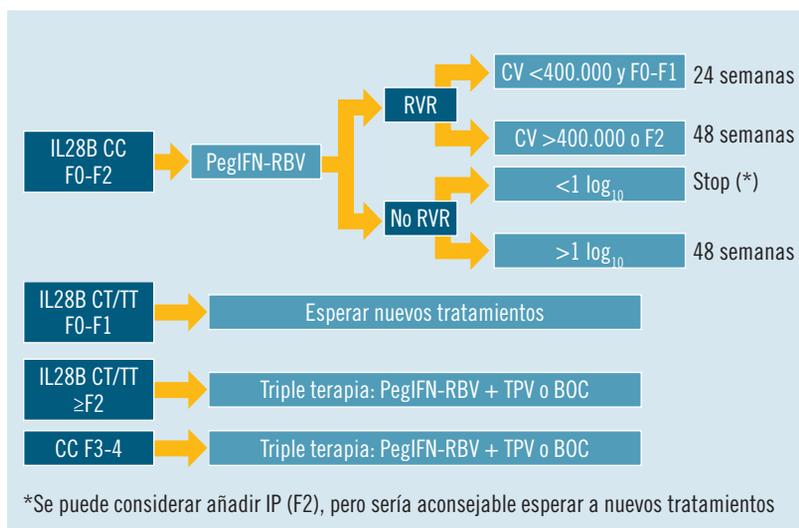


Figura 2. Algoritmo de manejo de los pacientes con hepatitis C crónica y genotipo 1 no tratados previamente, o *naïve*. Documento de Consenso de la Sociedad Catalana de Digestología. AAD: antivirales de acción directa; BOC: boceprevir; CV: carga viral; G1: genotipo 1; HC-VHC: hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C; Sem: semana; TPV: telaprevir

- No respondedores con respuesta parcial a IFN-PEG + RBV (descenso del ARN-VHC superior a 2 logaritmos respecto a la carga viral basal en la semana 12 de tratamiento, pero el ARN-VHC persiste positivo en la semana 24).
- No respondedores debido a un tratamiento inadecuado, o pacientes de quienes se ignora cómo se comportaron durante el tratamiento.
- No respondedores absolutos (respondedores nulos) a IFN-PEG + RBV (descenso del ARN-VHC inferior a 2 logaritmos respecto a la carga viral basal en la semana 12 de tratamiento).

Actitud terapéutica en los pacientes infectados por el genotipo 1

En función de los resultados de las determinaciones anteriores, se aconseja la siguiente actitud terapéutica en los pacientes infectados por el genotipo 1:

Pacientes no tratados previamente, o *naïve* (figura 2)

Pacientes con fibrosis F0-F1 en la biopsia o Fibroscan <7,6 kPa
EL tratamiento con boceprevir y telaprevir no está recomendado.

Pacientes con fibrosis F2 en la biopsia o Fibroscan 7,6-9,5 kPa Con genotipo CC de la IL28B

Prescribir tratamiento con IFN-PEG y RBV:

- Si hay una respuesta viral rápida (RVR), es decir, el ARN-VHC es indetectable en la semana 4 de tratamiento, mantener el tratamiento con IFN-PEG y RBV hasta 24 semanas cuando la carga viral es inferior a 400.000 UI/mL; en el resto de casos (carga viral >400.000 UI/mL), se mantendrá hasta 48 semanas, siguiendo en todos los casos las reglas de suspensión del tratamiento habituales en la práctica clínica.
- Si no hay RVR, se recomienda mantener el tratamiento con IFN-PEG y RBV hasta las 48 semanas, siguiendo en todos los casos las reglas de suspensión del tratamiento habituales en la práctica clínica.

Con genotipo TT o CT de la IL28B

Iniciar tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

Enfermos con fibrosis F3 o F4 en la biopsia o Fibroscan >9,5 kPa
Independientemente del genotipo de la IL28B, iniciar tratamiento triple si-

guiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

Pacientes recidivantes al tratamiento con IFN-PEG + RBV (figura 3)

Independientemente del genotipo de la IL28B y del grado de fibrosis, iniciar tratamiento triple durante 24 o 48 semanas, según la cinética de la respuesta viral inicial y siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica.

Pacientes no respondedores o con respuesta parcial a un tratamiento previo con IFN-PEG + RBV (figura 3)
Pacientes con una fibrosis moderada (F0-F1 en la biopsia o Fibroscan <7,6 kPa)

Es recomendable esperar a tratamientos mejores.

Pacientes con una fibrosis significativa ($\geq F2$ o $>7,6$ kPa)

Independientemente del genotipo de la IL28B, iniciar tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

Pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo con IFN-PEG + RBV o en los que se ignora la respuesta a tratamientos previos (figura 3)

Pacientes con una fibrosis moderada (F0-F1)
 Es recomendable esperar a tratamientos mejores.

Pacientes con una fibrosis significativa ($\geq F2$ o $>7,6$ kPa)

Antes de iniciar tratamiento se recomienda la valoración de la respuesta tras 4 semanas de biterapia con IFN-PEG y RBV en dosis estándar. Si ha habido respuesta (disminución de $1 \log_{10}$ en el ARN-VHC en la semana 4 de biterapia con IFN-PEG y RBV), añadir un inhibidor de la proteasa (tratamiento triple) y mantener el tratamiento durante 48 semanas. Si no ha habido respuesta, es decir, no ha disminuido el ARN-VHC por lo menos $1 \log_{10}$ a las 4 semanas, se recomien-

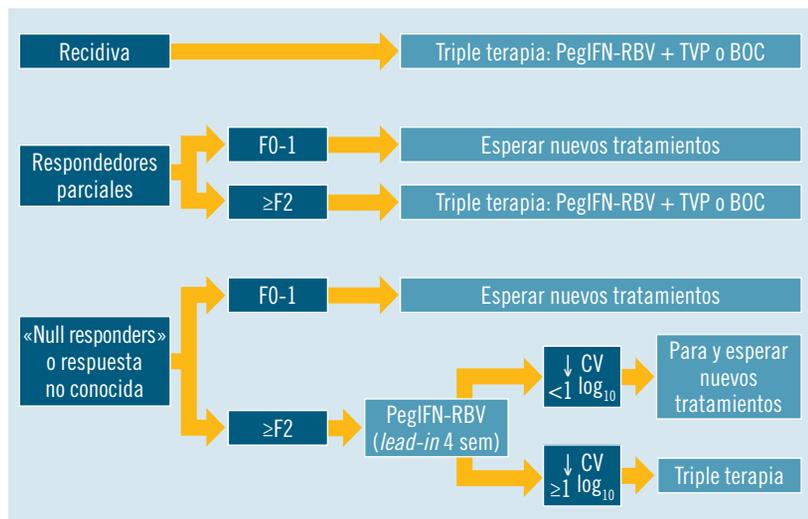


Figura 3. Algoritmo de manejo de los pacientes con hepatitis C crónica y genotipo 1, en los que ha fracasado un tratamiento previo. Documento de Consenso de la Sociedad Catalana de Digestología.

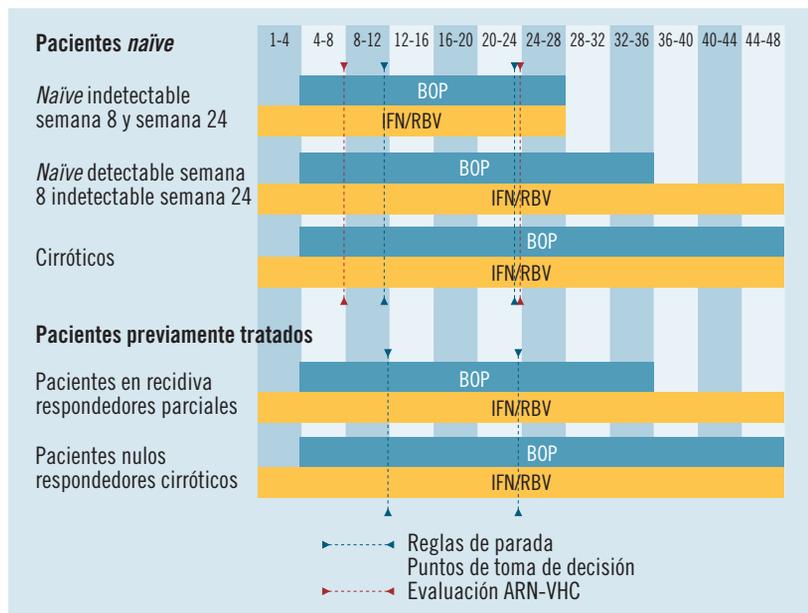


Figura 4. Esquema de tratamiento con boceprevir de los pacientes nunca tratados previamente, o naïve, y en los que ha fracasado un tratamiento previo

da suspender el tratamiento con IFN-PEG y RBV, y no iniciar tratamiento con triple terapia.

Dosis y pautas de administración de boceprevir y telaprevir

El tratamiento con ambos medicamentos debe ser iniciado y supervisado por

un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis crónica por el VHC.

Boceprevir (figura 4)

La dosis de boceprevir es de 800 mg (4 cápsulas) cada 8 horas (se recomienda un intervalo de 7-9 h), administrados con las comidas. Los pacientes deben tomar los comprimidos

enteros (sin masticar o triturar o disolver).

Como norma general, la duración total del tratamiento es de 48 semanas. Boceprevir debe administrarse en combinación con IFN-PEG alfa (2a o 2b) y RBV, iniciándose después de un periodo de 4 semanas de *lead-in* sólo con IFN-PEG alfa (2a o 2b) y RBV. La triple terapia (boceprevir, IFN-PEG alfa [2a o 2b] y RBV) debe mantenerse durante 32 semanas más, seguidas de 12 semanas de IFN-PEG alfa (2a o 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento, según los controles de la carga viral y la situación clínica del paciente recogidos en la ficha técnica.

En los pacientes cirróticos y respondedores nulos, la duración recomendada de la triple terapia es de 48 semanas, iniciándose después de un periodo de 4 semanas de *lead-in* sólo con IFN-PEG alfa (2a o 2b) y RBV (siguiendo las reglas de interrupción especificadas más adelante). En todo caso, la duración de la triple terapia en estos casos no debe ser inferior a 32 semanas, y puede seguirse el esquema mencionado en el párrafo anterior (*lead-in* más 32 semanas de triple terapia, más 12 semanas de doble terapia) en el caso de intolerancia a boceprevir.

Sólo en el subgrupo de pacientes *naïve* sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 8 y 24 de tratamiento total, los tres medicamentos pueden ser suspendidos en la semana 28 de tratamiento total.

Telaprevir (figura 5)

La dosis de telaprevir es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas, administrados con las comidas. Los pacientes deben tomar los comprimidos enteros (sin masticar o triturar o disolver).

Como norma general, la duración total del tratamiento es de 48 semanas. Telaprevir debe administrarse en combinación con IFN-PEG alfa (2a o 2b) y RBV durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento con IFN-PEG alfa (2a o 2b) y RBV hasta

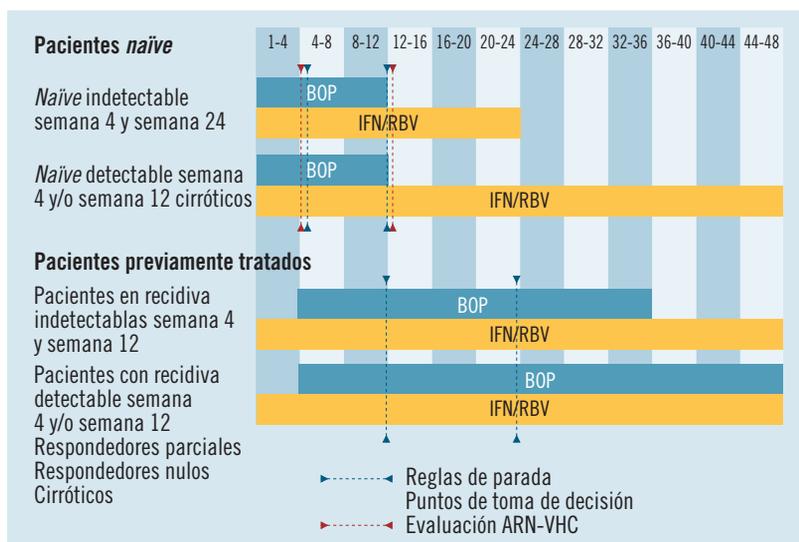


Figura 5. Esquema de tratamiento con telaprevir de los pacientes nunca tratados previamente, o *naïve*, y en los que ha fracasado un tratamiento previo

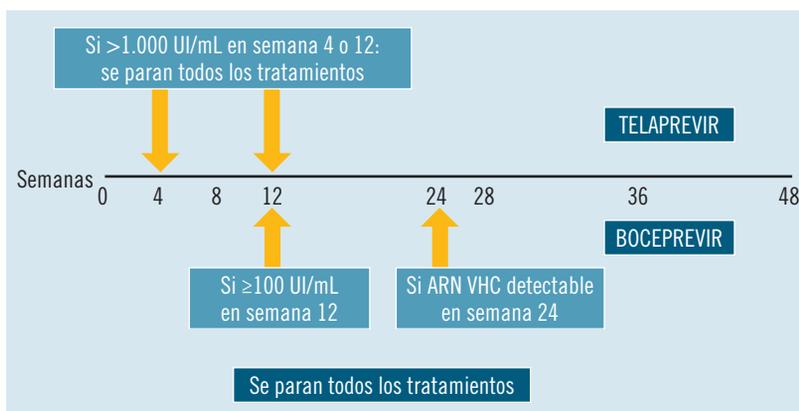


Figura 6. Reglas de parada durante el tratamiento con telaprevir y boceprevir

completar las 48 semanas totales de tratamiento, según los controles de la carga viral y la situación clínica del paciente recogidos en la ficha técnica.

En los subgrupos de pacientes *naïve* y recidivantes sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento total, IFN-PEG alfa (2a o 2b) y RBV pueden ser suspendidos en la semana 24 de tratamiento.

En el subgrupo de pacientes con una fibrosis $\geq F2$ con respuesta nula, o en aquellos en los que se desconoce la respuesta al tratamiento previo, se recomienda antes del inicio del trata-

miento triple con telaprevir la valoración de la respuesta tras 4 semanas de biterapia con IFN-PEG y RBV en dosis estándar. Si el paciente no presenta al menos una disminución de $1 \log_{10}$ en el ARN-VHC en la semana 4 de biterapia con IFN-PEG y RBV, la triple terapia no debería iniciarse.

Criterios de suspensión del tratamiento (figura 6)

Boceprevir

- Determinar el ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento (semana 8 de la triple terapia); si es superior a 100 UI/mL, todos los tratamientos (boceprevir, IFN-PEG y RBV) deben suspenderse.

- Determinar el ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento (semana 20 de la triple terapia); si el ARN-VHC es detectable, todos los tratamientos (boceprevir, IFN-PEG y RBV) deben suspenderse.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el IFN-PEG y la RBV, también se tiene que suspender el boceprevir.

Telaprevir

- Determinar el ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento; si es superior a 1.000 UI/mL, todos los tratamientos (telaprevir, IFN-PEG y RBV) deben suspenderse.
- Determinar el ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento; si es superior a 1.000 UI/mL, todos los tratamientos (IFN-PEG y RBV) deben suspenderse.
- Determinar el ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento; si el ARN-VHC es detectable, todos los tratamientos (IFN-PEG y RBV) deben suspenderse.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el IFN-PEG y la RBV, también se tiene que suspender el telaprevir.

Papel del médico de familia durante el tratamiento

Aunque, en general, el seguimiento del tratamiento se realiza desde la consulta hospitalaria, el médico de familia, por su cercanía al paciente y a la familia, puede y debe desempeñar un papel proactivo no sólo en el control de la sintomatología adversa, sino también para fomentar el cumplimiento del tratamiento.

Otras recomendaciones

Debemos establecer tres recomendaciones primordiales para el paciente, cuyo cumplimiento puede contribuir directamente a mejorar el pronóstico de su enfermedad:

- Abstinencia alcohólica.
- Control del peso y evitar la obesidad.
- Cumplimiento terapéutico (concienciar al paciente de la importancia que tiene mantener una correcta pauta de tratamiento).

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Se ha comprobado que la respuesta viral sostenida al tratamiento antiviral se asocia a una mejoría en la calidad de vida del paciente, al mantenimiento de la erradicación viral a largo plazo y a una mejora de la histología hepática. Además, se ha demostrado que reduce la incidencia de carcinoma hepatocelular, las descompensaciones de la enfermedad hepática y la mortalidad de causa hepática. Por todo ello, los pacientes con una hepatitis crónica por el VHC deben ser remitidos al especialista y evaluados para recibir tratamiento.
- Boceprevir y telaprevir suponen un cambio esperanzador en el tratamiento de la hepatitis crónica por genotipo 1 del VHC, y no están actualmente indicados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC causada por otros genotipos.
- La triple terapia tiene una eficacia superior a la del tratamiento clásico y permite acortar la duración del tratamiento en muchos pacientes, pero ocasiona más efectos adversos, implica la necesidad de una evaluación más minuciosa y un seguimiento más frecuente de los pacientes en tratamiento, y aumenta notablemente el coste.
- El tratamiento con ambos medicamentos debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis crónica por el VHC.
- Aunque, en general, el seguimiento del tratamiento se realiza desde la consulta hospitalaria, el médico de familia, por su cercanía al paciente y a la familia, puede y debe desempeñar un papel proactivo, no sólo en el control de la sintomatología adversa, sino también en fomentar el cumplimiento terapéutico.
- Se establecen tres recomendaciones para el paciente, cuyo cumplimiento puede contribuir directamente a mejorar el pronóstico de su enfermedad y, por tanto, resultan primordiales: a) abstinencia alcohólica; b) control del peso y evitar la obesidad, y c) cumplimiento terapéutico (concienciar al paciente de realizar una pauta correcta del tratamiento).

Papel del médico de familia en el control de los pacientes con hepatitis C crónica

Un elevado porcentaje de pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica tiene una edad avanzada, enfermedades asociadas o contraindicaciones que imposibilitan la administración del tratamiento antiviral. Otros son pacientes que no aceptan el tratamiento, o no han respondido a él y, muchas veces, son remitidos de nuevo por el especialista al médico de familia. Una buena parte de estos pacientes estarán controlados por el propio médico de atención primaria, que es quien les supervisa y trata el resto de enfermedades. En estos casos, si el paciente no sigue

controles por parte del especialista, es recomendable que el médico de familia realice las determinaciones analíticas, que incluyan pruebas de función hepática cada 6 meses y también una ecografía abdominal cuando exista sospecha de que el paciente ya presenta una cirrosis. En estos casos, los controles semestrales mediante ecografías hacen más fácil la detección de carcinomas hepatocelulares de pequeño tamaño susceptibles de ser tratados. También será necesario vigilar la aparición de varices esofágicas, como manifestación de la hipertensión portal, que aparecen en el 30% de los pacientes cirróticos compensados durante el curso de la enfermedad, con una tasa

de incidencia anual del 5-6%. La aparición de una plaquetopenia con cifras inferiores a 100.000/mm³, una tasa de protrombina inferior al 70% o un diámetro portal (medido por ecografía) superior a 13 mm, puede facilitar esta sospecha. En estos casos, es conve-

niente solicitar la opinión del especialista para valorar la indicación de tratamiento farmacológico. ■

Bibliografía

Bruguera M, Esteban R, Forns X, Planas R, Quer JC, Solà R, et al. Document de posicionament de la Societat Catalana de Digestologia. Tractament triple de

l'hepatitis crònica C, genotip 1. Barcelona: Societat Catalana de Digestologia, 2012.

Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica por el VHC en pacientes mono infectados. Madrid: AEMPS, 2012.

Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, 2011.