
V. Tratamiento

A. Medicamentos disponibles para tratamiento de infección por virus de la hepatitis C

Jenny Molano MD,¹ Clara Milena Cáez, MD.²

1 Médico de la Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

2 Médico cirujano, Especialista en Medicina Interna. Segundo año de Subespecialización de Hepatología Clínica en la Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

.....

El objetivo del tratamiento para la infección por virus de la hepatitis C (VHC) es erradicar el virus, con la finalidad de prevenir las complicaciones relacionadas a la enfermedad hepática por el VHC, incluyendo necroinflamación, fibrosis, cirrosis, hepatocarcinoma y muerte (1).

El tipo y la duración de la terapia dependen de varios factores del paciente, incluyendo la edad, las condiciones clínicas, comorbilidades, estadio de fibrosis, carga viral pretratamiento y el genotipo del virus (2).

Todos los pacientes con infección crónica por VHC son potenciales candidatos para la terapia antiviral. Los pacientes que más se benefician del tratamiento son los que tienen mayor riesgo de enfermedad hepática progresiva y los que tienen una disminución en su calidad de vida a causa de la infección (3).

La respuesta viral sostenida (RVS), definida como niveles indetectables de RNA del VHC a las 24 semanas después de haber terminado el tratamiento, es el principal objetivo de una terapia exitosa. Es el mejor predictor de respuesta a largo plazo del tratamiento, y es asociado con un aclaramiento permanente del virus en más de 98% de los casos (1, 2).

La terapia estándar para pacientes con infección crónica por VHC ha sido el uso de interferón pegilado (PegINF) y ribavirina (RBV). Este tratamiento produce unas tasas de RVS entre el 40-50% para pacientes con el genotipo 1 y cercanas a 80% para aquellos con infección por genotipo 2 y 3. Las tasas de RVS son menores para poblaciones específicas, como los afroamericanos y los cirróticos (2).

Aunque el interferón pegilado y la ribavirina siguen siendo componentes vitales de la terapia, el surgimiento de los antivirales de acción directa, boceprevir y telaprevir, han llevado a una mejoría sustancial en las tasas de respuesta viral sostenida y en la opción de una terapia más corta en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 (4).

En el futuro, regímenes libres de interferón, probablemente consistirán en la combinación de tres o cuatro agentes antivirales directos, y seguramente reemplazarán la terapia estándar de hoy en día. Las terapias futuras probablemente alcanzarán mayores tasas de RVS, menor carga de pastillas, una menor duración del tiempo del tratamiento, menos resistencia viral, mayor cobertura de genotipos y menos efectos adversos (5).

INTERFERÓN

El interferón α fue descubierto en 1957, durante estudios para el virus de la influenza. Se utilizó por primera vez en 1986, incluso antes del descubrimiento y clonación del

VHC en 1989, para el tratamiento de hepatitis no A-no B. El interferón α fue el primer tratamiento que mostró efectividad para el VHC, desde entonces, se ha mantenido como un componente clave de todas terapias contra VHC. Las terapias basadas en INF, seguirán siendo la columna vertebral de la terapia antiviral para VHC, por lo menos durante los próximos años (6).

Aunque el INF ha sido utilizado para tratar la infección crónica por VHC, por más de 25 años, su mecanismo exacto para erradicar el virus, todavía no se conoce en su totalidad. Los interferones son producidos naturalmente por el sistema inmune del huésped en respuesta a una infección viral. Constituyen una familia de citoquinas peliotrópicas que típicamente exhiben propiedades antivirales, antiproliferativas, antitumorales e inmunomoduladoras (7, 8).

El aclaramiento del VHC inducido por el INF, es tanto citolítico (aclaramiento de los hepatocitos infectados) y no citolítico (destrucción intracitoplasmática del VHC, sin injuria celular). Otro papel importante es la inhibición de la replicación viral. En medicamentos con una barrera genética baja, como los inhibidores de proteasa de primera generación, el INF y la ribavirina se requieren para bloquear la emergencia de cepas virales resistentes a los antivirales de acción directa (7, 8).

Inicialmente el INF α 2 se utilizaba 3 veces a la semana durante 6-12 meses. Esta monoterapia tenía tasas de curación en el 15-25% de los pacientes. A finales de la década de 1990, IFN α 2 recombinante fue combinado con ribavirina, alcanzando tasas de respuesta virológica sostenida a 30% -40%. En 2001/2002, surgió el IFN α 2 pegilado (pegIFN α 2), resultado de la adición de una molécula de glicol de polietileno (PEG), que reduce el aclaramiento y la degradación del fármaco, prolongando su vida media, pudiéndose aplicar una vez por semana. Con esta nueva molécula, se reemplazó al IFN α 2 (5, 7).

La combinación de interferón pegilado y ribavirina ha sido el tratamiento estándar para la infección crónica por VHC. En pacientes que previamente no habían sido tratados, se alcanzan tasas de respuesta viral sostenida entre el 42-46% (1, 2). Comparada con la monoterapia con interferón, la combinación de interferón más ribavirina es más efectiva en aclarar el VHC de la sangre, logrando mayores tasas de RVS en pacientes sin tratamiento previo, con recaída, y no respondedores (9).

En la actualidad, existen dos versiones de este compuesto aprobados por la FDA, interferón pegilado alfa 2a e interferón pegilado alfa 2b. Cualquiera de estos dos medicamentos administrados subcutáneamente una vez por semana, en combinación con ribavirina oral, constituían el tratamiento estándar para el genotipo 1 del VHC (1).

Un estudio clínico comparando estos dos regímenes, encontró que las tasas de RVS fueron similares entre ambos: 39,8% con PegINF alfa-2b vs. 40,9% con PegINF alfa-2a,

sin diferencias significativas en la tolerabilidad (10). En contraste, algunos estudios muestran algún beneficio a favor del PegINF alfa-2a, principalmente en pacientes con genotipo 1. Uno de ellos demostró una RVS de 66% en los que usaron PegINF alfa-2a vs. 54% para los del grupo del PegINF alfa-2b, con significancia estadística según el estudio (11). Otro estudio también favorece el uso del PegINF alfa-2a, con tasas de RVS alcanzada de 68,8% comparadas con 54,4% para el grupo del PegINF alfa-2b (12).

Aunque la eficacia de las dos clases de interferón pegilado sigue siendo un tema controversial, con algunos estudios a favor del interferón pegilado α 2a, en la actualidad no hay evidencia concluyente de que uno sea mejor que otro para la terapia de primera línea para VHC (1).

Recientemente, se ha encontrado una fuerte asociación entre las variantes alélicas del locus del gen de la interleucina 28B (IL28B) en el cromosoma 19, con el aclaramiento del virus. Estos hallazgos evidencian el papel decisivo del sistema inmune innato en el aclaramiento del VHC. El gen de la IL28B codifica para interferón lambda 3. La inducción de los interferones tipo I, II y III (alfa, beta y lambda) en las células infectadas es un evento temprano y crucial en la defensa del huésped en contra del virus (7).

Estos polimorfismos en la región del gen IL28B están fuertemente relacionados con la probabilidad de lograr una RVS del PegINF y la RBV en el tratamiento de los pacientes infectados con el genotipo 1 del virus. Los pacientes portadores del genotipo CC, tienen aproximadamente el doble de probabilidad de una RVS, comparado con genotipos menos favorables como los son el CT y el TT. En pacientes con genotipo 2 y 3, el polimorfismo IL28B parece no tener una fuerte asociación con la RVS al PegINF y RBV (13, 14).

La distribución de los polimorfismos IL28B varía entre las diferentes poblaciones y ayudarían a explicar la heterogeneidad que existe en la respuesta a los regímenes basados en INF en los diferentes grupos étnicos (1).

Como resultado de los efectos adversos del INF, existe una búsqueda de terapias libres de INF para curar la infección crónica por VHC (5).

RIBAVIRINA

La ribavirina fue descubierta hace más de 30 años; es un análogo de purinas, con amplia actividad antiviral. El mecanismo de acción que lleva un efecto anti-VHC, no es comprendido del todo. Algunos de los mecanismos propuestos incluyen modulación de la expresión de genes del interferón, modulación de la respuesta inmune del huésped, inhibición directa de la RNA polimerasa viral, mutagénesis letal del genoma viral (15).

El efecto de la monoterapia con ribavirina en infección crónica para el VHC, se reportó por primera vez en 1991,

pero mostrando solo un efecto antiviral transitorio, y no efectos significantes en la morbimortalidad. La monoterapia con RBV es significativamente inferior a la monoterapia con INF. Es efectiva contra el VHC, solo cuando se administra junto al INF, resultando en una mayor tasa de respuesta viral sostenida (16, 17).

El papel de la ribavirina es vital tanto en terapia dual como triple por lo que el adecuado manejo del medicamento en relación al mantenimiento de dosis (terapia dual) o su disminución (terapia triple), relacionado con el desarrollo de anemia u otros efectos adversos es indispensable para lograr las metas terapéuticas. El estudio PROVE 2 demostró que la ribavirina es crítica para alcanzar mayor frecuencia de RVS en terapia triple con telaprevir (18).

INHIBIDORES DE PROTEASA

En mayo de 2011 se incluyeron en el tratamiento de la hepatitis C dos inhibidores de proteasa orales (IP), el boceprevir y el telaprevir, los cuales inhiben la serín proteasa no estructural 3/4 a y representan una nueva etapa del tratamiento del virus C, siendo los primeros agentes antivirales de acción directa sobre el virus C capaces de inhibir la replicación viral (3).

El boceprevir (BOC) es un inhibidor de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C que se une de manera covalente y reversible al sitio activo de la proteasa de serina NS3 (Ser 139) para inhibir la replicación del virus a nivel celular. Se absorbe después de la administración oral con un T max de 2 hs, uniéndose en 75% a las proteínas y su vida media es de aproximadamente 3,4 h. La administración del boceprevir con alimentos mejora su absorción hasta en 60%. Se excreta en la leche materna y se debe decidir entre la lactancia y la pertinencia del tratamiento o su postergación.

El telaprevir (TVR) es un inhibidor de la proteasa de serina NS3-4A del VHC, una enzima esencial para la replicación del virus de la hepatitis C. Se absorbe muy probablemente en el intestino delgado, con una T_{max} media de 4-5 horas.

Al igual que el BOC, el TVR debe tomarse con alimentos, ya que estos aumentan su exposición. TVR se une a las proteínas del plasma entre 59% y 76%, principalmente a la glicoproteína alfa-1 ácida y a la albúmina. Se metaboliza en el hígado mediante hidrólisis, oxidación y reducción, detectándose distintos metabolitos en heces, plasma y orina, algunos con actividad inferior y el resto inactivos. El TVR se elimina predominantemente por heces (82%) con mínima excreción renal. Su vida media es de 9 a 11 horas.

Ni el BOC ni el TVR requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica. La seguridad del TVR y del BOC solo ha sido establecida para poblaciones mayores a 18 años de edad.

La isoenzima CYP3A4 es la principal implicada en el metabolismo de TVR. A su vez, el fármaco se comporta como inhibidor de esta, lo que conlleva un importante número de interacciones con otros fármacos y no se puede descartar la inducción de enzimas metabólicas por el TVR. De manera similar y debido a que el boceprevir es un inhibidor de las isoformas CYP3A4/5 su administración con medicamentos metabolizados por tales isoformas pueden aumentar la exposición del boceprevir incrementando o prolongando su acción terapéutica o sus efectos adversos.

Por lo anterior, está contraindicada la coadministración tanto del BOC como del TVR con cualquier medicamento que al aumentar sus concentraciones plasmáticas pueda producir efectos serios o amenazantes a la vida como el midazolam, amiodarona, astemizol, quinidina, y derivados del ergot entre otros. Es estos casos se debe tener un estrecho contacto con especialistas en otras áreas para determinar la posibilidad de modificar esquemas de tratamiento que permitan el uso sin riesgo de los IP.

Las formulaciones anticonceptivas, especialmente con drospiridona deben ser evitadas. La página de internet www.druginteractions es una excelente herramienta para verificar todas las posibles interacciones medicamentosas.

Los estudios clínicos han mostrado que la combinación del interferón pegilado (peg INF) y la ribavirina (RBV) con el boceprevir (BOC) o el telaprevir (TVR) aumenta la respuesta terapéutica en pacientes naive a 63-75% (estudio SPRINT -2 para el boceprevir y ADVANCE para el Telaprevir), a 69-88% en pacientes con recaída y a 33% en pacientes con falla terapéutica previa (15-17, 19, 20).

Los pacientes naive con genotipo 1 con IL28B CT o TT tienen una mayor RVS al recibir terapia triple que dual. En pacientes naive IL28B CC la adición de boceprevir no mejora la RVS (80% vs. 78%) mientras que la adición de telaprevir sí aumenta la RVS a 90%. En poblaciones tradicionalmente consideradas de difícil respuesta al tratamiento como afroamericanos y cirróticos estables, la terapia triple aumenta la RVS a 62% vs. 23-38%.

El estudio ILLUMINATE confirmó que en los pacientes con eRVR (respuesta rápida extendida) el tratamiento corto con telaprevir es eficaz con una RVS de 92% en pacientes tratados por 24 semanas (12 semanas con terapia triple), con respuestas relativamente altas en cirróticos (63%) y afroamericanos (60%).

En los pacientes con falla a tratamiento dual las opciones previas a la terapia triple tales como el aumento de la dosis o la prolongación del tratamiento solo lograba RVS en 7-16%. En pacientes con recaída, estas estrategias lograban RVS de 50%. Con la terapia triple con IP la RVS en pacientes con falla previa es de 60-80% independientemente del genotipo de IL28B si bien se requieren más estudios con el

genotipo de IL28B ya que los tamaños de muestra todavía son insuficientes.

La terapia triple es más efectiva en recaídas que en falla terapéutica, alcanzando RVS de 69-88% (Vs 29% con p INF/RBV) cuando el tratamiento es dado por recaída y de 29-33% (vs. 5% con p INF/RBV) cuando es dado por falla.

El estudio REALICE evaluó telaprevir (TVR) 750 mgs cada 8 h o placebo en combinación de Peg-INFalfa 2 a y RBV en pacientes con falla previa a terapia con peg-INF/RBV incluyendo pacientes con recaída, respondedores parciales y respondedores nulos encontrando que no existe diferencia global en dar el tratamiento con y sin lead-in, y obteniendo RVS de 88% (vs. 24%) en pacientes con recaída, de 59% (vs. 15%) en respondedores parciales y de 33% (vs. 5%) en respondedores previamente nulos. En los pacientes previamente nulos con cirrosis no muestran diferencia con la terapia triple con telaprevir o el tratamiento dual convencional (14% vs. 10%), mientras que en pacientes respondedores nulos con fibrosis mínima, fibrosis o fibrosis en puente, la diferencia fue significativa, de 41% y 6% respectivamente. Se observó que en este subgrupo de pacientes (respondedores nulos) una disminución de la carga viral mayor a 1 log durante el lead-in es predictor de mayor RVS (44-88%) (21).

El estudio RESPOND-2 evaluó boceprevir (BOC) 800 mgs cada 8 h o placebo y peg-INF alfa 2b y RBV incluyendo solo recaedores y respondedores parciales (22) con RVS significativamente mayor en las ramas que incluían el BOC (59-66% vs. 21%) con mayor respuesta en el grupo de recaedores. La frecuencia de recaídas fue de 12% en el esquema con BOC y de 32% para el control. La disminución en la carga viral > a 1 log durante el lead-in de 4 semanas con Peg-INF/RBV fue predictor de RVS. Posteriormente el estudio PROVIDE evaluó en un estudio de un solo brazo 48 pacientes previamente respondedores nulos utilizando

el esquema de lead-in de 4 semanas más terapia triple por 44 semanas informando RVS de 38% (23) (tabla 1).

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Los pacientes deben monitorizarse para el control de los efectos adversos a intervalos regulares de al menos cada dos semanas al inicio de la terapia, y posteriormente cada 1-2 meses.

En cada visita deben evaluarse por depresión, ideas suicidas, uso de alcohol o drogas ilícitas.

Al igual que con la ribavirina, se debe evitar la gestación durante el tratamiento con terapia triple y hasta 6 meses posterior al tratamiento tanto en hombres como en mujeres por lo que la consejería en materia de anticoncepción es indispensable. Si bien los IP son considerados agentes de categoría B, teniendo en cuenta la interacción farmacológica con anticonceptivos orales y el uso concomitante de la ribavirina se debe ofrecer anticoncepción con un método de barrera y dispositivos intrauterinos.

Las diferencias más relevantes entre los esquemas con BOC y con TVR tienen que ver con el lead-in requerido en el tratamiento con el BOC y la duración del tratamiento activo con el uno y el otro (mayor con BOC).

Los IP requieren la administración de un importante número de tabletas al día y el seguimiento de recomendaciones para su consumo por lo que una adecuada adherencia al tratamiento es fundamental para lograr la respuesta deseada y evitar resistencia futura a otros IP.

La dosis de los IP debe mantenerse tres veces al día evitando reducciones de dosis. En caso de olvido de una dosis, cuando falten menos de dos horas para la próxima dosis de BOC o menos de 4 horas para la siguiente dosis del TVR no se deberá tomar la dosis olvidada. Posteriormente, el medicamento deberá ser administrado con alimentos

Tabla 1. Tratamiento antiviral para infección crónica por VHC en adultos.

Medicamento	Dosis recomendada	Ajuste de dosis en disfunción renal o hepática
PegINF alfa-2a	180 mcg SC semanal	DCr < 30ml/min: 135mcg SC semanal Hemodialisis: 135 mcg SC semanal
PegINF alfa-2b	1,5 mcg/kg SC semanal	DCr < 30ml/min: reducir la dosis en 25% DCr 10-29ml/min: reducir la dosis en 50%
Ribavirina	Genotipo 1: 1.000 mg VO si < 75kg ó 1.200 si > 75kg al día dividido en dos dosis Genotipo 2 ó 3: 800 mg VO día dividido en dos dosis	DCr 30-50ml/min: 200 mg día, alternando con 400 mg VO día DCr < 30ml/min: 200 mg día
Boceprevir	800 mg VO cada 7-9 hrs, en combinación con PegINF-RBV después de 4 semanas de lead-in con Peg-INF-RBV	No es necesario en alteración renal o hepática (Child-Pugh < 7)
Telaprevir	750 mg VO cada 7-9 hrs por 12 semanas, en combinación con Peg-INF-RBV	No es necesario en alteración renal o hepática (Child-Pugh < 7)

reanudando el esquema regular. El TVR debe ser ingerido con 20 gs de grasa (media copa de nueces, 3 cucharadas de postre de mantequilla de maní, una copa de helado, 2 onzas de queso cheddar, 2 onzas de papas fritas, por ejemplo).

Se debe manejar adecuadamente la cadena de frío de los medicamentos. El BOC debe ser refrigerado entre 2,2 y 7,7 grados centígrados o almacenado a temperatura ambiente entre 15 y 25 grados centígrados hasta por 3 meses. El interferón pegilado alfa 2a debe ser refrigerado a la misma temperatura que el boceprevir o hasta 25 grados centígrados máximo por 7 días.

En los casos en los que la RBV sea suspendida por 7 días o más, también se deberá suspender el IP que se esté utilizando de manera permanente para evitar el potencial desarrollo de mutaciones y resistencia. Si se decide suspender los IP, no se deben reintroducir o disminuir su dosis.

Si ocurre falla virológica con alguno de los dos IP, no se debe sustituir por el otro, por presencia de similares patrones de resistencia.

Dada la posibilidad de la inducción de resistencia por mutaciones, que disminuirá la posibilidad de respuesta a futuras terapias, la decisión de a quiénes, cuándo y cómo tratar cada vez es más relevante, requiriendo de toma de decisiones responsables.

REFERENCIAS

1. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 245-264.
2. Ghany MG, Strader DB, Th omas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
3. Yee H, Chamg M, Pocha C, Lim J, Ross D, Morga T Monto A. Update on the management and treatment of Hepatitis C virus infection: Recommendations from the department of veterans affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C program Office. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 669-689.
4. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis c virus infection: 2011 practice guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-44.
5. Ferenci P. Treatment of chronic hepatitis C – are interferons really necessary? *Liver Int* 2012; 32: 108-12.
6. F Poordad, D Dieterich. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents *Journal of Viral Hepatitis* 2012; 19: 449-464.
7. Heim MH. Interferons and hepatitis C virus. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 13586.
8. Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. *Virology* 2012; 9: 57.
9. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD005445.
10. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *New Engl J Med* 2009; 361: 580-593.
11. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs. peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138: 108-115.
12. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 116-122.
13. GD Fellay, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment- induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401
14. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-9
15. Paeshuysse J, Dallmeier K, Neyts J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action. *Curr Opin Virol* 2011; 6: 590-8.
16. Hoofnagle JH, Lau D, Conjeevaram H, Kleiner D, DiBisceglie AM. Prolonged therapy of chronic hepatitis C with ribavirin. *J. Viral Hepatitis* 1996; 3: 247-252.
17. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
18. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839-1850.
19. Poordad F, McCone J, Bacon BR. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-2006.
20. Jacobson JM, McHutchison JG, Dusheiko G. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
21. Zeuzem S, Andreone P, POI S. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
22. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
23. Vierling J, Flamm S, Gordon SC. Efficacy of Boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. *Hepatology* 2011; 54: 796-797.