

V. Tratamiento

B. A quiénes tratar y a quiénes no

Jaime Obregón Navarro, MD,¹ Jhon Edison Prieto Ortiz, MD.²

¹ Internista, Gastroenterólogo. Jefe de Gastroenterología, Hospital Militar Central. Profesor Gastroenterología Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

² Hepatólogo, Gastroenterólogo. Organización Sanitas de Colombia y Clínica Country. Bogotá, Colombia

INTRODUCCIÓN

Se calcula que solo 30% de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC), son evaluados para un posible tratamiento (1-3); de ellos, al final del tratamiento (terapia dual), se logra curación definitiva (RVS) en solo 10% de los casos, cifra que se considera muy baja para el universo de pacientes existentes; la mayoría no se considera apto para el tratamiento, no responde o abandona por los efectos secundarios u otras razones. En este contexto la tarea es descubrir la mayor cantidad de pacientes infectados y para que ello sea costo efectivo la búsqueda debe hacerse en las poblaciones de alto riesgo (4, 5); en la medida en que se traten más pacientes se disminuye el número de muertes por enfermedad hepática terminal y hepatocarcinoma (6).

En nuestro país, los pacientes son en su mayoría de genotipo 1 y estas guías se centrarán en este grupo. Siguen siendo válidas muchas de las recomendaciones de la AASLD para el tratamiento de la hepatitis C, y se debe considerar a todo paciente infectado como candidato potencial si no existen contraindicaciones (tablas 1 y 2) (4, 7-9).

Tabla 1. Pacientes en quienes la terapia es ampliamente aceptada.

Pacientes adultos
RNA del virus C detectable en suero
Biopsia hepática con hepatitis crónica y fibrosis significativa
Enfermedad hepática compensada. Child A, pacientes sin encefalopatía hepática o ascitis
Pacientes con índices hematológicos y bioquímicos mínimos:
• Hemoglobina > 13 g/dl en hombres y > 12 g/dl en mujeres
• Recuento de neutrófilos > 1500 células/mm ³
• Conteo plaquetario > 75.000 células/mm ³
• Creatinina <1,5 mg/dl
Paciente con deseo de tratamiento y con buena adherencia previsible
Sin contraindicaciones para el tratamiento.

Ante un paciente con hepatitis crónica C la decisión de tratar o no, se debe tomar en forma individualizada analizando todos los aspectos posibles: características del paciente (tiempo de evolución de la enfermedad, edad, raza etc.), evidencia histológica (estadio de la fibrosis) y virológica (carga viral, genotipo y subtipo) de la infección crónica por el VHC, la eficacia y riesgos del tratamiento, factores asociados a buena y mala respuesta (tabla 3) (4, 7-9).

Tabla 2. Pacientes en quienes la terapia está contraindicada.

Enfermedad tiroidea no tratada
Pacientes con depresión mayor no tratada
Pacientes con enfermedad mental
Trasplante de órgano sólido previo
Hepatitis autoinmune u otra condición autoinmune con posibilidad de exacerbación por el tratamiento
Embarazadas o sin anticoncepción adecuada
Entidad médica concomitante grave como hipertensión arterial grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, diabetes mal controlada, EPOC
Hipersensibilidad conocida a los medicamentos utilizados para tratar el VHC.

Tabla 3. Predictores de buena respuesta al tratamiento.

Genotipo viral 2 y 3 (mejor que genotipos 1 y 4).
Subtipo viral 1a, mejor respuesta que 1b
Baja carga viral de base (≤ 400.000 a 800.000 UI/ml)
Raza: pacientes blancos mejor respuesta que los afroamericanos y latinos
Menores de 40 años
Polimorfismos CC de la IL28B
Cinética viral: respuesta negativa a la semana 4 del tratamiento
Respuesta previa a tratamiento: <i>Relapsers</i> mejor que respondedores parciales y estos mejor que <i>null responders</i>
Adherencia al tratamiento.

PACIENTES GENOTIPO 1 A TRATAR

Se dividen en 3 grandes grupos:

1. Pacientes que no han recibido tratamiento (naíves).
2. Pacientes con tratamientos previos (recaedores o relapsers, respondedores parciales y nulos “null responders”).
3. Condiciones especiales.

PACIENTES NAÍVE (SIN TRATAMIENTO PREVIO)

Ante un paciente con una carga viral detectable, hepatitis crónica y fibrosis significativa en la biopsia hepática (F2 o mayor) y sin contraindicaciones para el tratamiento, la decisión de tratar es muy clara, deben recibir terapia triple. La probabilidad de RVS global en este grupo es de 63-75% (10-11). La IL28B en el momento no disponible en nuestro país y su genotipo CC podría definir un subgrupo de pacientes candidatos a terapia dual o un tratamiento acortado (12-18).

PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO FALLIDO

Se debe analizar varios aspectos del tratamiento previo (4, 7, 19-22):

- Tipo de respuesta previa (categorizando en 3 grupos, recaedores “relapsers”, respondedores parciales y respondedores nulos o “null responders”).
- Tipo de tratamiento anterior y su diferencia de potencia con los nuevos tratamientos.
- Estadío de la enfermedad.
- Tolerancia y el cumplimiento de la terapia previa.
- Genotipo viral y otros factores predictivos de respuesta (tabla 3).

Relapsers: pacientes con RNA del virus de la hepatitis C negativo al final del tratamiento, que se hace positivo en las 24 semanas de seguimiento posterior. Se recomienda retratamiento con terapia triple con terapia guiada por respuesta (TGR), es decir, con posibilidad de tratamientos cortos si las cargas virales iniciales y consecutivas son negativas. Dentro de los pacientes de retratamientos es el grupo con mejor respuesta con RVS de 69-86% (23-25).

Respondedores parciales: pacientes cuya carga viral cae más de 2 logaritmos a la semana 12 de tratamiento, pero continúa positivo a la semana 24: se indica tratamiento con terapia triple con TGR con tasas de RVS de 40-57% (7, 23, 24).

Pacientes no respondedores “null responders”: pacientes con caída del RNN inferior a 2 logaritmos a la semana 12 de tratamiento. Se recomienda iniciar terapia dual, por 4 semanas y valorar; si baja más de un logaritmo la carga viral, se dará terapia triple, si baja menos de 1 logaritmo se suspenderá el tratamiento. La RVS global es de 31-38 % (7, 24, 26). En los pacientes cirróticos, la RVS es muy baja, 14% con terapia triple (24).

CONDICIONES ESPECIALES

Cirróticos: debido a la mejoría en el pronóstico de los pacientes con cirrosis compensada Child A que recibieron tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, se sugiere que estos reciban tratamiento si son de otra manera candidatos (4, 7). Los estudios pivotaes de terapia triple con el genotipo 1 mostraron repuestas globales entre 42 y 44% con boceprevir en pacientes sin y con tratamientos previos respectivamente (10, 23), alrededor de 40% con telaprevir para pacientes naíve (11) y en retratamientos entre 87, 34 y 14% respectivamente para relapser, respondedores parciales y null responders (24). Pacientes con enfermedad hepática descompensada, no deben tratarse por el alto riesgo de complicaciones e incluso muerte (4, 7, 8, 24).

Fibrosis mínima o ausente: para pacientes con fibrosis ausente o leve (Metavir F0-F1) las guías del 2009, 2011 y 2012 (4, 7-9, 26) recomiendan manejo individualizado, caso por caso, que es nuestra recomendación, otras recomiendan no tratamiento (35), pero esta conducta se basa en

el gran número de pacientes disponibles para tratamiento, lo que no aplica en nuestro medio y adicionalmente hay que recordar que este grupo de pacientes con baja fibrosis son los de mejor respuesta 67-78% (4, 7, 10, 11, 23, 24).

En estos pacientes, si se considera tratamiento, este no es prioritario y sería prudente esperar en algunos casos nuevos tratamientos sin esquemas de interferón. Son pacientes con progresión de la enfermedad muy lenta y pueden ser seguidos periódicamente (27).

Transaminasas normales: representan hasta 30% de los pacientes con hepatitis crónica por virus C (VHC) y algunos tienen inflamación sustancial en la biopsia hepática (28). Además, la respuesta a la terapia de combinación con interferón y ribavirina en pacientes con niveles normales de aminotransferasas séricas es similar a la respuesta en aquellos con niveles elevados de aminotransferasas (29-30). El tratamiento debe ser individualizado, se deben tratar a los pacientes cuyas biopsias iniciales muestran una actividad moderada o algún grado de fibrosis, porque el riesgo de progresión de la enfermedad es mayor. Se recomienda terapia triple, según el paciente tenga tratamiento previo o no (7-9).

Tratamientos de adultos mayores (≥ 60 a 65 años de edad): se debe realizar un análisis juicioso de los predictores de respuesta favorables y se deben balancear contra los factores de riesgo propios del individuo y los efectos colaterales del tratamiento, hay que recordar que la anemia y las interacciones medicamentosas son más frecuentes y severas en este grupo de edad.

Los pacientes con fibrosis F2 en adelante tienen indicación de tratamiento si este se considera pertinente, los pacientes F0, F1, no tienen indicación de tratamiento, la mejor opción probablemente es la observación.

¿A QUIÉNES NO TRATAR? (4, 7-9)

- Cualquier paciente con contraindicaciones al tratamiento (tabla 2).
- Pacientes con fibrosis F0-F1 mayores de 60 años.
- Pacientes con cirrosis Child B.
- Pacientes con genotipo diferente al 1 no tienen indicación de tratamiento con inhibidor de proteasa.

REFERENCIAS

1. Davis GL, Alter MJ, Elseragg H, et al. Aging of HCV infected persons in the USA a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 513-21.
2. Stratin D, Schech SD, Patel K, et al. Population based hepatitis C surveillance and treatment in the national managed care organization. *Am J manag Care* 2004; 10(4): 250-6.
3. Kanwall F, Haong TKramer JR, et al. Increasing prevalence of hepatitis c and cirrhosis in patients with chronic HCV infection. *Gastroenterology* 2011; 140(4): 1182-1188.
4. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management and treatment of HCV on update. *Hepatology* 2009; 44(4): 1335-74.
5. Singer ME, Younnossi ZM. Cost effectiveness of screening for HCV in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med* 2001; 111(8): 614-21.
6. Goldberg D, Brown G, Hutchinson S, et al. Hepatitis C action plan for Scotland: phase II (May 2008-March 2011). *Euro Surveill* 2008; 13: 211-2.
7. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 647.
8. RP Myers, A Ramji, M Bilodeau, S Wong, JJ Feld. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 2012; 26(6): 359-375.
9. Leroy V, Serfaty L, Bourlière, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int* 2012; 32(10): 1477-92.
10. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
11. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
12. Chevaliez S, Soulier A, Hezode C, et al. The IL28B genotype is a major determinant in the induction of a virological response by high-dose peginterferon and ribavirin in null-responders to standard-of-care therapy. *Hepatology* 2010; 52: 383A.
13. O'Brien TR, Everhart JE, Chung RT, et al. An IL28B genotype-based model for personalized prediction of response to pegylated-interferon-alfa and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52: 382A.
14. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 120-9, e118.
15. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, et al. IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy. *J Hepatol* 2011; 54(Suppl 1): S6.
16. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, et al. Telaprevir substantially improves SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. *J Hepatology* 2011; 54(Suppl. 1): S1369.
17. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, et al. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser, partial- or null-responder patients treated with telaprevir /peginterferón /ribavirin: Retrospective analysis of the REALIZE study (Abstract 13). *J Hepatology* 2011; 54(Suppl 1): S6.

18. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, et al. Limited use of interleukin 28B in the setting of response-guided treatment with detailed on-treatment virological monitoring. *Hepatology* 2011; 54: 772-80.
19. Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, et al. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 54.
20. Okazaki T, Yoshihara H, Suzuki K, et al. Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Comparison between non-drinkers and drinkers. *Scand J Gastroenterology* 1994; 29: 1039.
21. Nalpas B, Driss F, Pol S, et al. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatology* 1991; 12: 70.
22. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C 2002. *Hepatology* 2002; 36: S1.
23. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
24. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
25. McHutchinson JG, Manns AJ et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N. England J med* 2010; 362(14): 1292-303.
26. Vierling JM, Flamm SL, Gordon SC, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: The PROVIDE study (Abstract 931). *Hepatology* 2011; 54: 796A (Abst).
27. European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1: 2-8.1478-3231
28. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 2S.
29. Puoti C, Magrini A, Stati T, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393.
30. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868.
31. Missale G, Cariani E, Lamonaca V, et al. Effects of interferon treatment on the antiviral T-cell response in hepatitis C virus genotype 1b- and genotype 2c-infected patients. *Hepatology* 1997; 26: 792.
32. Giannini EG, Basso M, Savarino V, Picciotto A. Predictive factors for response to peg-interferon-alpha and ribavirin treatment of chronic HCV infection in patients aged 65 years and more. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3193.
33. Tsui JI, Currie S, Shen H, et al. Treatment eligibility and outcomes in elderly patients with chronic hepatitis C: results from the VA HCV-001 Study. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 809.
34. Antonucci G, Longo MA, Angeletti C, et al. The effect of age on response to therapy with peg-interferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. *Am J Gastroenterology* 2007; 102: 1383.
35. Ministerio de sanidad española. Secretaría general de sanidad y consumo. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados 28/02/2012.