

TRIPLE TERAPIA EN LA HEPATITIS CRÓNICA C: OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA.

I. Carmona-Soria, P. Cordero-Ruiz, M. Rodríguez-Téllez, C. Duarte-Chang, J.M. Herrerías-Gutiérrez, Á. Caunedo-Álvarez

Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La triple terapia constituye hoy en día una realidad en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC). Aunque los ensayos pivotaes demostraban un aumento significativo de las posibilidades de respuesta en todos los grupos de pacientes, también supone un aumento considerable de los efectos adversos. La evidencia disponible hasta el momento de la eficacia y seguridad del tratamiento en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis es menor, ya que ambos grupos están poco representados en los ensayos clínicos.

Las primeras cohortes de tratamiento en práctica clínica habitual han puesto de manifiesto una menor tasa de respuesta y un considerable aumento de los efectos adversos en pacientes con fibrosis avanzada /cirrosis. De forma paralela al desarrollo de estos primeros estudios post-comercialización, se han realizado numerosos sub-análisis de los ensayos de registro y estudios prospectivos que analizan el manejo adecuado de los principales efectos adversos, sobre todo la anemia y las lesiones cutáneas. La anticipación en el tratamiento de éstos y su correcto manejo supondrá una mayor posibilidad para los pacientes que realizan tratamiento con triple terapia de alcanzar respuesta virológica sostenida (RVS). La experiencia de los clínicos en el manejo de los fármacos, junto con las evidencias disponibles hasta el momento, permitirán en el futuro inmediato optimizar el tratamiento de los pacientes con HCC en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: hepatitis c, triple terapia, telaprevir, boceprevir.

Introducción

Hace algo más de un año de la aprobación de los primeros fármacos antivirales de acción directa (AAD) para la hepatitis crónica por VHC (HCC), los inhibidores de proteasas (IP) Telaprevir y Boceprevir. El desarrollo de ambos fármacos ha culminado con los estudios de registro que avalaron la autorización de su comercialización, publicados en revistas de alto índice de impacto que refrendan su calidad científica¹⁻⁴.

La administración conjunta de los IP con Interferón Pegilado (PEG-IFN) y Ribavirina (RBV), la llamada triple terapia, ha demostrado un aumento muy significativo de las probabilidades de respuesta en todos los grupos de pacientes (naives y pre-tratados). Pero también, como era de esperar, un incremento notable de los efectos adversos del tratamiento¹⁻⁴.

En la etapa post-comercialización de un fármaco es cuando comienzan a tratarse un gran número de pacientes a nivel mundial. Y es en esta fase cuándo es posible confirmar los datos de eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual; también es importante la detección de efectos adversos que por su infrecuencia no habían sido observados en los ensayos clínicos. El diseño de estudios Fase IV (post-comercialización) permitirá explorar nuevos esquemas terapéuticos adaptados a la práctica clínica, así como optimizar de forma adecuada los tratamientos mediante un manejo adecuado de los efectos adversos.

CORRESPONDENCIA

Isabel Carmona Soria
C/Carlos Cañal 5-4ºD
41001 Sevilla
Teléfono: 955009048

icarmonasoria@gmail.com

Desde la publicación de los estudios de registro, se han presentado datos de numerosos subanálisis de dichos estudios que arrojan datos sobre el manejo de los fármacos, de sus efectos adversos y de los factores predictivos de respuesta. Y también se han comunicado o publicado los datos de las primeras cohortes de pacientes tratados en la práctica clínica habitual, que ponen de manifiesto la complejidad del manejo terapéutico en los pacientes con mayor grado de fibrosis.

Eficacia y seguridad de la triple terapia en pacientes F3-F4

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son rigurosamente seleccionados mediante estrictos criterios de inclusión y exclusión. En el caso de la HCC es la población de pacientes con mayor grado de fibrosis hepática –los pacientes cirróticos– la menos representada. Así, en los ensayos de registro de los IP encontramos un número de pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) escaso comparado con los pacientes que presentan un grado menor de fibrosis^{1,4}.

Así, el análisis conjunto de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes de triple terapia con Boceprevir, SPRINT-2 y RESPOND-2, recoge los datos de 178 pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis, en los que los resultados de eficacia (RVS) son significativamente menores que en pacientes con menor grado de fibrosis. Además, el estudio permite determinar la relación entre la cinética viral durante el tratamiento y la RVS, así como identificar factores predictivos basales de respuesta en pacientes con F3/F4. Y de forma adicional, se analiza la seguridad del tratamiento en este grupo⁵.

El estudio demuestra que la carga viral en semanas 4 y 8 tiene un alto valor predictivo de respuesta, de forma que una caída de < 1 log en semana 4 supone una probabilidad significativamente menor de alcanzar RVS (11-33% en F3 y 10-14% en F4). Por el contrario, los pacientes en los que la carga viral cae más de 1 log en esta semana 4 tienen entre 77-87% de RVS. La indetectabilidad de la carga viral en semana 8 supone un 90-93% de RVS⁵.

En cuanto a la seguridad, los pacientes cirróticos presentaron efectos adversos graves en el 16% de los casos, frente a un 11% en los que no tenían cirrosis, muchos de ellos relacionados con complicaciones secundarias a hepatopatía avanzada. La mayoría de los efectos adversos fueron similares a los que presentaron los pacientes del grupo control, salvo la disgeusia y anemia que se presentaron en el grupo de pacientes cirróticos con más de un 10% de diferencia. El uso de EPO y transfusiones fue también superior en comparación con los pacientes con menor grado de fibrosis⁵.

Estudios de cohortes de tratamientos. CUPIC, EAP y Usos Compasivos

Los primeros datos de eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos antivirales en práctica clínica proceden de los programas de acceso expandido (EAP) o uso compasivo para el

acceso a los fármacos antes de su comercialización. En todos ellos se permite el acceso a los fármacos para pacientes con un mayor grado de fibrosis (F3 o F4), siempre que presenten determinados criterios de inclusión-exclusión. El estudio CUPIC incluye a los pacientes del programa de uso compasivo francés, tratados con ambos IP, y es del que en el momento actual disponemos de datos de seguimiento más avanzados. Los datos del análisis preliminar del EAP para el Telaprevir y el Uso compasivo del Boceprevir han sido presentados recientemente en los Congresos de la AASLD y AEEH.

EAP-Telaprevir⁶

Es un estudio multicéntrico (internacional) abierto, de acceso precoz a Telaprevir combinado con Peg-IFN y RBV. Se incluyeron más de 1900 pacientes de 16 países, con HCC genotipo 1 y fibrosis avanzada (F3 o F4), tanto naives como pre-tratados. El análisis preliminar se ha realizado sobre 609 pacientes que han completado la semana 16 de tratamiento. Las características basales de los pacientes incluidos se muestran en la [tabla 1](#).

La eficacia del tratamiento con triple terapia por intención de tratar en semana 12 muestra indetectabilidad de la carga viral en el 85% (naives y recidivantes), 77% (respondedores parciales) y 68% (respondedores nulos). Hay que señalar que a la hora de analizar los resultados de eficacia se diferencia entre la indetectabilidad de la carga viral y el valor de < 25 UI (detectable, no cuantificable), cuya distinción es fundamental para valorar la duración del tratamiento⁷. De forma global, el 55 y 79% de los pacientes tratados presentaban carga viral indetectable en semanas 4 y 12 de tratamiento respectivamente.

Los efectos adversos graves se presentaron en 85 pacientes (14%). Tres pacientes cirróticos fallecieron durante la fase de tratamiento con PEG-IFN y RBV, como consecuencia de fallo

Tabla 1. Características basales de pacientes incluidos en el EAP-Telaprevir (n= 609).

ARN-VHC basal	< 800.000 UI/ml >800.000 UI/ml	188 (30.9%) 399 (65.5%)
Fibrosis	F3 F4	271 (44.5%) 335 (55.0%)
Genotipo	1a 1b Desconocido	172 (28.2%) 411 (67.5%) 26 (4.3%)
IL28B	CC CT TT Desconocido	41 (6.7%) 114 (18.7%) 39 (6.4%) 415 (68.1%)
Respuesta tratamiento previo	Naives Recidivantes NR parcial NR nulos Breackthrough Desconocido	124 (20%) 171 (28%) 94 (15%) 176 (29%) 28 (5%) 16 (3%)

hepático y colitis isquémica con fallo multiorgánico. Los efectos adversos cutáneos aparecieron en 225 pacientes (42% rash grado 1-3, 1 paciente con síndrome de Stevens-Johnson). El tratamiento fue interrumpido en 30 pacientes (5%) como consecuencia de las lesiones cutáneas.

En semana 16, 359 pacientes (59%) desarrollaron anemia grados 1-4 (Hb < 11 g/dl o disminución de > 2,5 g/dl desde el valor basal), 189 pacientes (31%) grados 3-4 (Hb < 9 g/dl o reducción de > 4.5 g/dl). La dosis de RBV fue reducida en 171 pacientes (28%), 148 (24%) recibieron tratamiento con Eritropoyetina (EPO), 70 (11.5%) precisaron transfusiones y en 19 (3%) hubo de ser interrumpido el tratamiento como consecuencia de la anemia.

El estudio concluye en este primer análisis intermedio demostrando una alta eficacia del tratamiento con triple terapia con Telaprevir en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis compensada. Esta respuesta es menor en el grupo de pacientes con respuesta nula al tratamiento previo, comparado con los naives, recidivantes o respondedores parciales. Los efectos adversos graves ocurren en el 14% de los pacientes analizados, y la tasa de interrupción del tratamiento como consecuencia de la anemia y el rash es similar a la que se presenta durante los estudios de registro en fase III⁶.

Uso compasivo- boceprevir⁸

Es un registro español, multicéntrico y prospectivo que ha incluido pacientes con HCC genotipo 1 (naives y fallo a un tratamiento previo) con fibrosis en puentes o cirrosis, que reciben tratamiento con triple terapia con Boceprevir según ficha técnica: genotipo 1 del VHC, naïve o tratados previamente, F3/F4 en biopsia ó Fibroscan >9.5 Kilopascasles, concentración de hemoglobina >12 g/dl en mujeres y >13 g/dl en hombres y hepatopatía compensada (Child-Pugh grado A).

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento triple con Boceprevir, realizándose un primer análisis intermedio a las 12 semanas de tratamiento antiviral. Las características basales del grupo de tratamiento analizado a las 12 semanas se muestran en la [tabla 2](#).

Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio de Uso Compasivo con Boceprevir (semana 12).

Características Basales	N= 94
Varón (%)	63
Edad media (años)	55
Genotipo 1 ^a /1b (%)	19/81
ARN-VHC basal (media, log 10 UI/ml)	6.2 log
F4 (%)	86
Varices esofágicas (%)	22
No respondedores (%)	81
Recaída	33
Respuesta parcial	37
Respuesta nula	30

La indetectabilidad de la carga viral en semana 12 de tratamiento se obtiene, de forma global en el 58.5% de los pacientes (72% Naives, 76% recidivantes, 61% respondedores parciales, 26 % respondedores nulos). En cuanto a la seguridad, se comunicaron efectos adversos graves en 30 pacientes (31,9%), aunque la interrupción precoz del tratamiento como consecuencia de éstos ocurrió en 10 pacientes (10,6%). Entre los efectos adversos graves destacan las infecciones grado 3-4 en el 4,3% (3 neumonías y un shock séptico de origen pulmonar) y descompensación hepática en 4 pacientes (4,3%). Se produjeron 2 fallecimientos durante el tratamiento (shock séptico y fallo multiorgánico secundario a neumonía).

El análisis preliminar del estudio de uso compasivo de Boceprevir en España concluye que es un tratamiento muy eficaz en negativizar la viremia en semana 12 en pacientes con fibrosis avanzada, aunque asociado a una tasa elevada (30%) de efectos adversos graves.

Estudio CUPIC (Compassionate Use of Protease Inhibitors in viral C Cirrhosis)⁹

Es un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico, en el que se recogen los datos de pacientes cirróticos (previamente no respondedores o recidivantes con terapia previa con IFN) tratados con triple terapia en el programa de acceso precoz francés a los fármacos IP. Hasta el momento actual, el estudio CUPIC representa la serie más amplia de pacientes cirróticos tratados con triple terapia, siendo además la única de la que se dispone de datos de respuesta virológica sostenida (semana 12 post-tratamiento).

Desde Febrero de 2011 hasta Abril de 2012 se incluyeron en el estudio 664 pacientes cirróticos compensados (estadio A de Child-Pugh), infectados por el genotipo 1 del VHC, y que habían fracasado en un tratamiento previo con IFN; aunque inicialmente sólo se incluyeron pacientes recidivantes y respondedores parciales, tras la aprobación de los IPs fue permitida también la inclusión de respondedores nulos (desde septiembre de 2011).

Los pacientes incluidos recibieron tratamiento con triple terapia, siendo la elección del IP a criterio del investigador; por tanto, no es un estudio aleatorizado que permita la comparación directa de ambos fármacos. La pauta de tratamiento y las reglas de parada son las que se especifican en la ficha técnica de los fármacos.

El análisis preliminar se ha realizado sobre los primeros 485 pacientes en semana 16 de tratamiento (datos en prensa)⁹; los datos de respuesta en semana 12 postratamiento han sido comunicados en la reciente reunión de la EASLD-2013¹⁰.

Las características demográficas y hematológicas basales así como de la enfermedad hepática de los pacientes incluidos en este estudio se muestran en las [tablas 3 y 4](#). A pesar de no ser un estudio aleatorizado, la distribución de pacientes tratados con ambos fármacos parece similar en cuanto a las características virológicas, fracaso en el tratamiento previo y estadio de la enfermedad hepática. Hay que señalar que un porcentaje importante de los pacientes hubieran sido excluidos de los ensayos

Tabla 3. Características demográficas basales de pacientes de estudio CUPIC.

	TELAPREVIR n= 295	BOCEPREVIR n= 190
Sexo varón n (%)	201 (68)	133 (70)
Edad (rango)	57 (27-83)	57 (34-79)
Genotipo n (%)		
1 ^a	98 (33)	77(41)
1b	162 (55)	96 (51)
Otro	33 (11)	16 (8)
ARN-VHC ≥ 800.000 UI/ml n (%)	182 (62)	122 (64)
Tratamiento previo n (%)		
Recidiva	116 (39)	85 (45)
Respuesta parcial	135 (46)	80 (42)
Respuesta nula	28 (10)	9 (5)
Otros	15 (5)	16 (8)
Criterios de exclusión n (%)		
REALIZE	99 (34)	52 (27)
RESPOND-2	137 (46)	73 (38)

Tabla 4. Características basales de enfermedad hepática y hematológicas de pacientes de estudio CUPIC.

	TELAPREVIR n= 295	BOCEPREVIR n= 190
Child-Pugh A/B, n (%)	280 (95)/6 (2)	177 (93)/1(1)
MELD, media (rango)	8.1 (6-22)	8.1 (6-28)
Tiempo protrombina, media % (rango)	86 (27-100)	87 (23-100)
Albúmina sérica g/l, media (rango)	40.0 (20.7- 53.2)	40.7 (27.0- 50.3)
Bilirrubina total μmol/l, media (rango)	15.5 (4.0- 73.0)	15.2 (4.0- 78.0)
Hemoglobina basal g/dl, media (rango)	14.5 (9.0- 19.7)	14.8 (10.8- 18.4)
Neutrófilos, media (rango) 10 ⁹	3.3 (0.8- 8.5)	3.2 (0.5- 8.5)
Plaquetas, media (rango) 10 ³ /mm ³	151 (18-604)	144 (34- 346)
Varices esofágicas n (%)	51/145 (35.2)	37/97 (38.1)

de registro de los fármacos (a causa de la edad o por los parámetros hematológicos basales).

El objetivo principal del estudio era analizar la eficacia y seguridad de los fármacos en práctica clínica habitual, teniendo en cuenta que el grupo de pacientes con cirrosis hepática está poco representado en los estudios de registro de ambos fármacos.

En el análisis por intención de tratar, en los 292 pacientes tratados con Telaprevir, la carga viral fue indetectable en 161 (55.1%), 236 (80.5%), 230 (78.8%) y 196 (67.1%) en semanas 4, 8, 12, 16 respectivamente. En semana 16, la tasa de respuesta fue significativamente mayor en recidivantes (74.8%) que en respondedores parciales (66.2%) y nulos (45.8%), $p = 0.005$.

En cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento con Boceprevir, la respuesta virológica se alcanzó en el 2.4 (5 de 205), 37.6 (77 de 205), 54.6 (112 de 205), y 58.0% (118 de 205)

de los pacientes en semanas 4, 8, 12, 16, respectivamente. En semana 16, las tasas de respuesta fueron significativamente más altas en los pacientes recidivantes(69.0%) que en los respondedores parciales(50.0%) y nulos (22.2%), $p = 0.001^{\circ}$.

Los datos de respuesta postratamiento (semana 12) han sido comunicados en la reciente reunión de la EASLD de Abril de 2013¹⁰; en este nuevo análisis se incluyen los 485 pacientes de los que se disponen datos de finalización de tratamiento. Los resultados demuestran el mantenimiento de la respuesta virológica al final de tratamiento en el 56% de los pacientes tratados con Telaprevir (165/295), y en semana 12 postratamiento en el 40% (118/295).

Para Boceprevir, la respuesta virológica se mantiene en 108/190 (57%) al final de tratamiento y en 79/190 (41%) a las 12 semanas de finalizar la terapia.

Tabla 5. Perfil de seguridad de la triple terapia. Estudio CUPIC.

	TELAPREVIR n= 292	BOCEPREVIR n= 205
Efectos adversos graves n (%)	132 (45.2)	67 (32.7)
Suspensión prematura /secundaria a ef. Adversos graves, n (%)	66 (22.6) / 43 (14.7)	54 (26.3) / 15 (7.3)
Muertes, n (%)	5 (2.6)	1 (0.5)
Infección grado 3/4, n (%)	19 (6.5)	5 (2.4)
Descompensación hepática grado 3/4, n (%)	6 (2.0)	6 (2.9)
Astenia grado 3/4, n(%)	16 (5.5)	12 (5.8)
Rash grado 3/SCAR, n(%)	14 (4.8) / 0	0
Fallo renal (aclaram creatinina < 50 ml/min), n (%)	5 (1.7)	0
Anemia, n (%)		
Grado 2: 8.0 a 9.0 g/dl	55 (18.8)	48 (23.4)
Grado 3/4: < 8.0 g/dl	34 (11.6)	9 (4.4)
Uso EPO	157 (53.8)	95 (46.3)
Transfusiones	47 (16.1)	13 (6.3)
Reducción RBV o suspensión	50 (17.1)	30 (14.6)
Neutropenia, n (%)		
Grado 3: 500 a < 750 / mm3	6 (2.0)	2 (1.0)
Grado 4: < 500 / mm3	2 (0.7)	7 (3.4)
Uso Factores estimuladores	7 (2.4)	9 (4.4)
Trombocitopenia, n (%)		
Grado 3: 20.000 a <50.000/mm3	28 (9.6)	10 (4.9)
Grado 4: <20.000/mm3	9 (3.1)	3 (1.5)
Uso de Trombopoyetina	4 (1.4)	2 (1.0)
Reducción dosis de PEG-IFN o suspensión	89 (30.5)	71 (34.6)

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos graves en la 16 primeras semanas de tratamiento aparecen en 199 (40.0%) pacientes, precisando interrupción de los fármacos 58 (11.7%) (Tabla 5). Se produjeron 6 muertes durante este periodo de tratamiento, como consecuencia de infecciones graves (septicemia (n = 2), neumonía (n = 2) y endocarditis (n = 1)) y descompensación de la enfermedad hepática y sangrado por varices esofágicas.

El análisis multivariante de los factores asociados a complicaciones graves y anemia grado 3/4 o necesidades transfusionales identificó 4 factores basales relacionados con la anemia: sexo femenino (OR = 2.19, 95% CI 1.11-4.33, p = 0.024), no fase lead-in (OR = 2.25, 95% CI 1.15-4.39, p = 0.018), edad ≥ 65 años (OR = 3.04, 95% CI 1.54-6.02, p = 0.0014) y hemoglobina basal ≤ 12 g/dl en mujeres y ≤ 13 g/dl en varones (OR = 5.30, 95% CI 2.49-11.50, p = 0.0001)⁹.

El análisis multivariante identificó también dos factores basales predictores de muerte o complicaciones severas durante el tratamiento, que ocurrieron en 32 pacientes (6.4%): cifra de plaquetas basal ≤ 100.000 /mm3 (OR = 3.11, 95% CI 1.30-7.41, p= 0.0105) y albúmina sérica basal <35 g/dL (OR = 6.33, 95% CI 2.66-15.07, p=0.0001). Usando la combinación de estos dos factores predictivos, el riesgo oscila entre el 3.4 (ningún factor presente) al 44.1% (cuando el paciente presenta basalmente los dos factores).

Los resultados del estudio CUPIC, con las limitaciones que presenta al no ser un estudio aleatorizado, demuestran la dificultad del tratamiento en los pacientes cirróticos, en los que el riesgo de presentar complicaciones graves es alto. Además, presentan una tasa menor de RVS que la obtenida en los ensayos pivotales. La identificación de los factores predictores basales para el desarrollo de complicaciones graves o muerte durante el tratamiento permitirá realizar una selección rigurosa de los pacientes cirróticos candidatos a recibir tratamiento con IPs

Manejo de efectos adversos

La seguridad durante el tratamiento con triple terapia es una de las principales preocupaciones de los clínicos que actualmente manejamos estos fármacos. La tasa de efectos adversos en los ensayos de registro era significativamente mayor que con la biterapia¹⁴. Y los primeros estudios de cohortes de pacientes tratados en la práctica clínica habitual, han puesto de manifiesto la complejidad del manejo de los fármacos especialmente cuando tratamos a pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis^{6, 8, 9, 10}. Por este motivo, resulta de vital importancia el correcto conocimiento de la toxicidad de los fármacos y sobre todo, al tratar a pacientes con cirrosis, tener en cuenta la posibilidad de presentar descompensaciones de la enfermedad hepática.

En este sentido, el manejo adecuado de los fármacos y sus posibles efectos adversos permitirá la optimización del tratamiento, fundamental para evitar suspensiones y así aumentar la posibilidad de obtener RVS.

Se han realizado hasta el momento numerosos sub-análisis de los estudios pivotaes de ambos fármacos, así como ensayos prospectivos específicamente diseñados para evaluar el manejo de los efectos adversos de los tratamientos, sobre todo de la anemia.

a. Lesiones cutáneas

El rash asociado al tratamiento con Telaprevir apareció en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados durante los ensayos en fase II y III^{1, 2}. Afortunadamente, el 90% fueron reacciones leve-moderadas (grado I-II) que no progresaron y no afectaron al curso habitual del tratamiento. En un reciente meta-análisis que incluye los principales estudios aleatorizados de tratamiento con triple terapia con Telaprevir se demuestra que estos pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar prurito (RR = 1.56; p = 0.0006) y lesiones cutáneas (RR = 1.60; p < 0.0001) que los que son tratados con biterapia. Del mismo modo, la tasa de suspensión como consecuencia de las lesiones dermatológicas inducidas por el fármaco fue de un 6% en los ensayos de fase II y III¹¹.

El espectro clínico de las manifestaciones cutáneas asociadas a Telaprevir abarca desde lesiones leves, localizadas e incluso autolimitadas hasta formas graves de afectación cutánea (Sd de Steven Johnson y Sd DRESS) (Tabla 6)¹².

La vigilancia y el manejo precoz de las lesiones cutáneas evita su posible progresión. Así, durante los ensayos de fase III la tasa de suspensión del Telaprevir como consecuencia de las lesiones cutáneas fue menor que en los de fase II. El manejo de las reacciones cutáneas leve-moderadas puede realizarse mediante la correcta hidratación cutánea, así como la administración de corticoides tópicos y anti-histamínicos orales para controlar el prurito. Pero lo fundamental es la vigilancia del paciente, para detectar de forma precoz cualquier signo de progresión o alarma que nos sugiera el

posible desarrollo de formas graves de afectación cutánea (Sd de Steven Johnson, Sd DRESS) que precisarían la interrupción definitiva de los fármacos; el correcto tratamiento de estas formas graves debe hacerse tras consultar con Dermatólogo, siendo precisa la administración de corticoides sistémicos. El manejo de las lesiones cutáneas se resume en la tabla 6¹².

b. Anemia

La anemia secundaria al tratamiento antiviral en la HCC era causada fundamentalmente por la hemólisis inducida por la RBV en la biterapia. Pero la introducción de los IPs ha supuesto un incremento significativo de los pacientes que sufren este efecto adverso durante el tratamiento: hasta un 20% más de anemia en pacientes naives^{1, 3} y, en pacientes pre-tratados, un incremento del 15% en los que reciben triple terapia con Telaprevir y entre 23-26% en los que son tratados con Boceprevir. Y a la mayor frecuencia de aparición de este efecto adverso hay que añadir la rápida velocidad de instauración de la misma (a veces en 2-4 semanas) así como la severidad^{4, 2}.

Los pacientes con anemia presentan una evidente disminución de su calidad de vida, dependiendo de la magnitud y sobre todo de la velocidad de instauración de la misma. Así como un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, sobre todo en pacientes de mayor edad y con factores de riesgo. Pero lejos de tener un impacto negativo en la probabilidad de alcanzar respuesta virológica sostenida (RVS), el desarrollo de este efecto adverso se ha relacionado con una mayor eficacia del tratamiento. Esto ha sido demostrado con análisis retrospectivos en la biterapia¹³, pero también cuando se han analizado los estudios de registro de triple terapia. Así, los pacientes tratados con Boceprevir presentaban una probabilidad significativamente mayor de alcanzar RVS cuando desarrollaban anemia durante el tratamiento¹⁴. La influencia que el desarrollo de anemia durante el tratamiento con triple terapia tenga sobre la RVS deberá ser analizado en estudios prospectivos específicamente diseñados para ello.

En los ensayos pivotaes ya se aborda de forma diferente el manejo terapéutico de la anemia. Así, en la triple terapia con Telaprevir no se permitió el uso de EPO y el tratamiento de la anemia

Tabla 6. Clasificación y manejo de las lesiones cutáneas secundarias a Telaprevir.

Características		Manejo terapéutico
Reacción leve	Erupción cutánea localizada y/o erupción con distribución limitada (hasta varios lugares aislados del cuerpo)	Vigilancia hasta la resolución de la erupción, para detectar posible progresión o aparición de síntomas sistémicos
Reacción moderada	Erupción que afecta a ~50% de la superficie corporal	- Vigilancia hasta la resolución de la erupción, para detectar posible progresión o aparición de síntomas sistémicos.
Reacción grave	Extensión de la erupción a > 50% de la superficie corporal o asociada a: - Síntomas sistémicos - Úlcera de la mucosa - Lesiones en escarapela - Desprendimiento epidérmico	- Interrumpir Telaprevir - Consultar Dermatólogo - Vigilar al paciente hasta la resolución de la reacción, para detectar posible progresión o aparición de síntomas sistémicos - Puede continuarse con PEG-IFN y RBV. Si no hay mejoría tras la interrupción de Telaprevir, debe valorarse la interrupción definitiva de todo el tratamiento.

se basó en la bajada de dosis de RBV y transfusiones cuando fueron precisas^{1,2}. Por el contrario, los ensayos de registro de Boceprevir si permitían el uso de EPO, que fue utilizada a criterio del investigador de forma conjunta o como alternativa a la reducción de RBV y transfusiones cuando fue preciso^{3,4}. Los análisis retrospectivos de los estudios ADVANCE, REALIZE e ILLUMINATE demuestran que durante la triple terapia con Telaprevir la reducción de dosis de RBV como consecuencia de la anemia no repercute negativamente en la probabilidad de alcanzar RVS; por el contrario, los pacientes con anemia (y por tanto, en los que se realizó bajada de dosis de RBV) presentaron una probabilidad significativamente mayor de alcanzar RVS⁵⁻¹⁷. De la misma forma, en el análisis retrospectivo de los estudios SPRINT-2 y RESPOND-2, el manejo de la anemia durante la triple terapia con Boceprevir no influyó en la probabilidad de alcanzar RVS. Pero en estos estudios los pacientes con anemia fueron tratados a criterio del investigador mediante bajada de dosis de RBV, administración de EPO o ambas opciones, con lo que no era posible la comparación de ambas estrategias terapéuticas¹⁴. Para explorar esta estrategia terapéutica, se ha realizado un estudio aleatorizado específicamente diseñado para investigar el manejo de la anemia en pacientes que desarrollaban anemia (Hb < 10 g/dl) para ser tratados mediante reducción de dosis de RBV (hasta 400-600 mg) o administración de EPO (40.000 UI/semana). Si a pesar de esta primera intervención los niveles de Hb descendían por debajo de 8,5 g/dl, estaba permitida la segunda intervención terapéutica. El tratamiento se suspendía si el paciente presentaba niveles de Hb por debajo de 7,5 g/dl. Los resultados de este estudio demuestran tasas de RVS similares en ambos grupos, independientemente de la opción empleada para el tratamiento de la anemia¹⁸ o el grado de fibrosis¹⁹.

Por tanto, la bajada de dosis de RBV debe ser la primera opción para el manejo de la anemia en pacientes tratados con triple terapia, sin que suponga una reducción de las posibilidades de alcanzar RVS. Pero el comenzar precozmente durante el tratamiento con la reducción de dosis de RBV sí puede tener un impacto negativo sobre las posibilidades de respuesta, sobre todo si el paciente tiene viremia detectable en ese momento¹⁶.

En un sub-análisis del estudio REALIZE en pacientes tratados con triple terapia con Telaprevir, la anemia (Hb < 10 g/dl) se presentó en el 38% de los pacientes, y fue más frecuente a partir de la semana 2. Ésta fue más frecuente entre las mujeres (64% vs 27%) en parte como consecuencia de menores niveles de Hb basales. El análisis multivariante identificó tres factores basales relacionados de forma independiente con el desarrollo de anemia: mayor edad (OR: 0.92, 95% CI 0.88, 0.96), IMC bajo (OR: 0.91, 95% CI: 0.86, 0.97) y Hb basal baja (OR: 0.58, 95% CI: 0.44, 0.77). El estudio también evidenció que la cifra de Hb en la semana 2 de tratamiento por debajo de 13 g/dl era un factor predictor del desarrollo de anemia, con un nivel de precisión del 69%²⁰.

Manejo de la triple terapia en pacientes cirróticos

La respuesta al tratamiento antiviral modifica el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática, disminuyendo el riesgo de complicaciones y aumentando de forma significativa

la supervivencia. Pero sin duda, constituyen el grupo de pacientes con mayor complejidad a la hora del manejo terapéutico por el mayor porcentaje de efectos adversos, a lo que se une la posibilidad de descompensación de la hepatopatía y una considerable menor probabilidad de respuesta²¹.

En este sentido, los estudios de cohortes de práctica clínica habitual han puesto de manifiesto menores tasas de RVS y sobre todo, un incremento muy considerable de los efectos adversos graves^{6, 8, 9, 10}. Es por esto que la decisión de instaurar tratamiento en estos pacientes con triple terapia deba ser cuidadosamente individualizada, tratando de seleccionar a los pacientes con mayores posibilidades de respuesta (recidivantes) y sobre todo, aquellos con hepatopatía compensada y parámetros hematológicos basales según recomendaciones de la ficha técnica de los fármacos. Los factores predictivos basales de efectos adversos graves/muerte identificados en el estudio CUPIC (cifra de plaquetas < 100.000/mm³ y albúmina basal < 3,5 g/dl) deberían ser analizados antes de tomar la decisión de tratar a estos pacientes⁹.

Durante el tratamiento los pacientes deben ser rigurosamente monitorizados, con frecuentes controles hematológicos (cada dos semanas al inicio de la terapia), para así poder identificar precozmente los efectos adversos, y manejarlos convenientemente para evitar suspensiones precoces. La mayor evidencia disponible en el momento actual acerca del tratamiento de los efectos adversos, sobre todo la anemia, mejorará la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento, aunque deberá ser confirmado en estudios prospectivos su repercusión sobre la RVS. La posibilidad de descompensación de la hepatopatía debe hacernos elegir para el tratamiento a pacientes compensados y con buena funcionalidad hepática (estadio A de Child-Pugh). Y por último, el mayor riesgo de complicaciones infecciosas de estos pacientes debería ser motivo del diseño de estudios prospectivos en los que se explore el potencial beneficio de profilaxis antibiótica durante el tratamiento

Conclusiones

El tratamiento de los pacientes con HCC con triple terapia constituye hoy en día una realidad, que ha supuesto un incremento considerable de las posibilidades de respuesta. El correcto manejo de los fármacos y sus efectos adversos es fundamental para tener una probabilidad mayor de alcanzar RVS. Los pacientes con fibrosis avanzada /cirrosis representan un grupo especialmente susceptible de presentar complicaciones durante el tratamiento con IP, por lo que deben ser monitorizados estrechamente para detectar precozmente los efectos adversos y tratarlos convenientemente. Los primeros estudios de cohortes de práctica clínica habitual han puesto de manifiesto la complejidad del tratamiento con IPs en este grupo de pacientes, pero también han permitido identificar factores predictivos del desarrollo de efectos adversos graves que nos permiten seleccionar adecuadamente a los pacientes candidatos a recibir tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2010; 364: 2405–16.
2. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28
3. Poordad F, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–1217.
5. Bruno S, Vierling J, Esteban R, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis /cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 479-487.
6. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, et al. Treatment of hepatitis C genotipo 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: The Internacional Telaprevir Early Access Program. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1)
7. P.R. Harrington, W. Zeng, and L. K. Naeger. Clinical relevance of detectable but not quantifiable Hepatitis C Virus RNA during Boceprevir or Telaprevir treatment. *Hepatology* 2012; 55: 1048-1057.
8. JL Calleja, JM Pascasio, B. Ruiz Antorán, et al. Eficacia y seguridad de la triple terapia con PEGInterferón, Ribavirina y Boceprevir en uso compasivo en pacientes con hepatitis C genotipo 1 con fibrosis avanzada: análisis intermedio a las 12 semanas. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 21.
9. Triple therapy in treatment-experienced patients with hcv-cirrhosis in a multicentre cohort of the french early access programme (anrs co20-cupic) -nct01514890. *J Hepatol* 2013 (in press).
10. Fontaine, C. Hèzode, , D. Dorival, et al. SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 485 cirrhotic non responders treated in the French Early Access program (ANRS Co20-CUPIC). *J Hepatol* 2013; 58 (Suppl 1): S27
11. H. Qin, H. Li, X. Zhou, et al. Safety of Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Infection. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2012; 32 (10): 665-672
12. P Cacoub, M. Bourlière, J. Lübbe, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012; 56: 455- 463.
13. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*. 2010; 139(5):1602-1611.
14. Sulkowski MS, Poordad F, Mann MP, et al. Anemia During Treatment With Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin and Boceprevir: Analysis From the Serine Protease Inhibitor Therapy 2 (SPRINT-2) Trial. *Hepatology* 2013; 57: 974-984.
15. Roberts S, Andreone P, Pol S, et al. Impact of anemia and ribavirin dose reduction on SVR in a telaprevir-based regimen in patients with HCV genotype 1 and prior peginterferon/ribavirin treatment failure in the phase III REALIZE study. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1), Abs 1366
16. Sulkowski MS, Reddy R, Afdhal NH, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimens in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *J Hepatol*. 2011;54(suppl 1):S195.
17. Sulkowski MS, Roberts S, Afdhal N, et al. Ribavirin dose modification in treatment-naïve and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: no impact on sustained virologic response in phase 3 studies. *J Hepatol*. 2012;56(suppl 2):S459-S460
18. Poordad FF, Lawitz EJ, Reddy KR, et al. Timing and Magnitude of Ribavirin Dose Reduction do not impact SVR with Boceprevir + Peginterferon / Ribavirin in the Anemia Management Study in HCV G1 Patients. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1), Abs 154
19. E Lawitz, S Zeuzem, L Nyberg, et al. Boceprevir Combined with Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin in Treatment-Naïve HCV G1 Patients with Compensated Cirrhosis: SVR and Safety Subanalyses from the Anemia Management Study. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1), Abs 50
20. Zeuzem S, de Masi R, Baldini A, et al. Factors predictive of anemia development in treatment experienced patients receiving Telaprevir plus Peginterferon/Ribavirin in the REALIZE trial. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1). Poster 771
21. A van del Meer, B Veldt, J Feld, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.