



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Conclusiones

Juan A. Pineda

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

La incorporación de telaprevir (TVR) al arsenal terapéutico disponible frente al virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 ha cambiado de forma drástica el tratamiento de la enfermedad causada por este agente. En la actualidad, en enfermos mono infectados por VHC sin tratamiento previo, usando la combinación de interferón pegilado (Peg-IFN), ribavirina (RBV) y TVR se logra respuesta viral sostenida en más de un 75% de los casos, pudiéndose acortar la duración total de la terapia a 24 semanas en las dos terceras partes de los pacientes<sup>1,2</sup>. Se ha demostrado, además, que TVR puede administrarse en estos enfermos cada 12 h, lo que mejora de forma considerable la comodidad de su administración<sup>3</sup>.

En pacientes pretratados, el éxito del tratamiento con TVR depende del patrón de respuesta previa a Peg-IFN más RBV<sup>4</sup>. Efectivamente, en pacientes con recidiva las tasas de respuesta sostenida superan el 80% y puede acortarse la terapia si hay respuesta viral rápida extendida, al menos en enfermos sin cirrosis. Las tasas de respuesta son inferiores en pacientes con respuesta parcial previa y, desgraciadamente, muy bajas en enfermos con respuesta nula, particularmente si hay cirrosis, aunque, en un porcentaje no despreciable de estos pacientes, la terapia triple es la última opción de tratamiento potencialmente curativo que van a tener.

La adición de TVR a Peg-IFN y RBV, en términos generales, aumenta la frecuencia de efectos adversos, particularmente la anemia y los cutáneos<sup>1-4</sup> que, en condiciones reales de uso, llegan a detectarse hasta en el 41 y el 58% de los pacientes, respectivamente<sup>5</sup>. Sin embargo, estos efectos adversos son perfectamente manejables y muy raramente impiden que el paciente pueda completar el tratamiento.

La respuesta al tratamiento con TVR a las semanas 4 y 12 nos permite identificar pacientes en los que la terapia se debe interrumpir, porque las opciones de respuesta sostenida son nulas, así como aquellos en que la duración total del tratamiento puede ser de 24 semanas. La coincidencia de los puntos que determinan las reglas de parada y la duración del tratamiento es una ventaja indudable de este fármaco, y la aplicación de estas ayuda a optimizar las pautas, ahorrando costes innecesarios y efectos adversos evitables.

La aparición de mutantes asociadas a resistencia es un problema en los enfermos que reciben TVR, en tanto que, como el resto de los inhibidores de la proteasa, es un fármaco con una baja barrera de resistencia y, además, las mutaciones confieren resistencia cruzada con la mayor parte de los fármacos de la familia. La aparición de mutaciones de resistencia es más común entre los pacientes previamente-

te respondedores nulos y el patrón de estas es distinto para genotipo 1a y 1b<sup>6</sup>. Debido a que el VHC no se integra en el genoma celular y a que las mutaciones dejan de detectarse en pocos meses, es posible que los pacientes que desarrollaron resistencia puedan ser tratados posteriormente con inhibidores de la proteasa.

TVR es sustrato e inhibidor del CYP 3A4 y de la glucoproteína P, lo que hace que tenga interacciones con un número significativo de fármacos. Por ello, cuando ha de indicarse este medicamento en un paciente que, simultáneamente, recibe otros tratamientos, debe consultarse la posibilidad de interacciones, para lo que resultan enormemente útiles las aplicaciones informáticas creadas con esta finalidad. Las interacciones tienen especial relevancia en el paciente coinfectado por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), puesto que pueden afectar al tratamiento antirretroviral. No obstante hay datos que demuestran que TVR puede coadministrarse con fármacos de 4 familias de antirretrovirales (tenofovir, lamivudina, emtricitabina, efavirenz, etravirina, rilpivirina, atazanavir potenciado y raltegravir), por lo que casi todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC genotipo 1 pueden ser tratados con TVR.

Los datos de ensayos clínicos en fase II en pacientes coinfectados por VIH y VHC han demostrado que TVR consigue tasas de respuesta viral sostenida similares a las observadas en mono infectados por VHC, y que los efectos adversos son también similares<sup>7</sup>. Por ello, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha regulado y autorizado el uso de este fármaco en pacientes coinfectados por VIH y VHC genotipo 1 con fibrosis F3 o F4 o rigidez hepática mayor de 9,5 KPa<sup>8</sup>.

## Conflicto de intereses

Juan A. Pineda ha recibido compensaciones por consultoría de Bristol-Myers Squibb, Abbott Pharmaceuticals, Gilead, Merck Sharp & Dohme y Janssen. Asimismo ha participado en estudios de investigación financiados por Roche, Bristol-Myers Squibb, Abbott Pharmaceuticals, Gilead, Merck Sharp & Dohme, Janssen y Boehringer Ingelheim, y ha recibido compensaciones por presentaciones de Roche, Abbott Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck Sharp & Dohme, Janssen y Boehringer Ingelheim.

## Bibliografía

- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;365:1014-24.

Correo electrónico: japineda@telefonica.net

3. Marcellin P, Forns X, Gooser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:459-68.
4. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28.
5. Colombo M, Fernández I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser S, Urbanek P, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: The international Telaprevir early access program. 63rd Annual Meeting American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, EEUU; November 9-12, 2012. LB-15.
6. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010;138:447-62.
7. Sulkowski MS, Sherman KE, Soriano V, Rockstroh J, Dieterich DT, Girard PM, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients: SVR24 final study results. Program and abstracts of the 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, EEUU; 9-13 November, 2012. Abstract 54.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en pacientes trasplantados y en población pediátrica [consultado 26-7-2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label.pdf>