seroepidemiológica de prevalencia de anticuerpos antihepatitis A en la población adulta joven española. Med Clin (Barc). 1994;103:445–8.
4. Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, André FE, et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. J Infect Dis. 1995;171 Suppl:S44–9.
5. Overton ET, Nurutdinova D, Sungkanuparph S, Seyfried W, Groger R, Powderly WG. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. J Viral Hepat. 2007;14:189–93.
6. Kurup A, Lam Mun San, Wong Sin Yew. Acute hepatitis A in a traveler who had received preexposure inactivated hepatitis A virus vaccine. Clín Infect dis. 1999;28:1324–5.
7. Pandey P, Cave W, Shlim DR. Hepatitis A post hepatitis A vaccination? J Travel Med. 2000;7:213–4.
8. Elliott J, Kunze M, Torresi J. Hepatitis A vaccine failure. Lancet. 2002;359:1948–9.
9. Taliani G, Sbaragli S, Bartoloni A, Tozzi A, Paradisi F. Hepatitis A vaccine failure: How to treat the threat. Vaccine. 2003;21:4505–6.
10. Mor Z, Lurie Y, Katchman E. A case of hepatitis A vaccination failure in an HIV-positive man who had sex with men in Israel. Int J STD AIDS. 2012;23:529–30.

Laura Márquez Pérez y Montserrat García Retortillo*

Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: 97235@parcdesalutmar.cat
(M. García Retortillo).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.05.003

La interrupción precoz del tratamiento triple con telaprevir de la hepatitis crónica C por efecto adverso grave no presupone necesariamente el fracaso del tratamiento

Early interruption of triple therapy with telaprevir in chronic hepatitis C due to severe adverse effects does not necessarily lead to treatment failure

El telaprevir (TPV) y el boceprevir (BOC) son los primeros inhibidores de la serin-proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis c (VHC) que, en asociación al interferón-pegilado (P) y ribavirina (R), constituyen el tratamiento recomendado de la hepatitis crónica C (HCC) por genotipo 1 desde el año 2012 en nuestro medio.

Los estudios de registro en fase II y III del TPV establecieron las duraciones aconsejables del tratamiento en base al patrón de respuesta al tratamiento previo con PR, la evolución de la cinética viral durante el tratamiento y el grado de fibrosis hepática del paciente[1–6]. La pauta más corta de tratamiento triple con TPV recomendada hasta la actualidad es de 12 semanas (TPV12PR12) y su eficacia se ha evaluado recientemente en el estudio CONCISE[7] (duración no incluida en ficha técnica en el momento de preparar este manuscrito). Su aplicabilidad se limitaría a pacientes naíf o recidivantes al tratamiento con PR, haplotipo CC del gen IL28B y fibrosis F0-F3.

Los estudios de registro en fase III de TPV[4–7] mostraron que los pacientes tratados con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4) tenían peores tasas de respuesta viral sostenida (RVS) que los pacientes con fibrosis moderada o nula (F0-F2). Con la finalidad de reducir las recaídas durante y postratamiento, todos los protocolos indican que los pacientes con cirrosis, tras las 12 semanas iniciales de terapia triple, mantengan el tratamiento con PR hasta completar 48 semanas (TPV12PR48), siempre que no reúnan criterios de parada del tratamiento o este se deba suspender por efectos adversos. Las inferiores tasas de RVS de los pacientes con fibrosis avanzada y su protocolo de tratamiento más largo hacen previsible el fracaso del tratamiento cuando este deba ser suspendido de forma muy precoz.

Este trabajo presenta 4 pacientes con fibrosis avanzada que debieron suspender el tratamiento triple con TPV de forma muy precoz por efectos adversos graves (EAG) y, aun así, 3 de ellos alcanzaron RVS, analizando las circunstancias que pueden contribuir a explicarlo.

Observaciones clínicas

Entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre del 2013, 30 pacientes con HCC genotipo 1 finalizaron el tratamiento antiviral triple con TPV en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Girona «Doctor Josep Trueta» (tabla I). De los 8 pacientes que finalizaron el tratamiento de forma precoz, 4 lo hicieron por EAG y se describen en este trabajo. La tabla II muestra las características demográficas y clínicas basales de los 4 pacientes, la información relativa al curso del tratamiento, las complicaciones responsables de su interrupción y su evolución posterior.

Paciente 1. Varón nacido en 1953, transfundido a los 10 años por traumatismo tóraco-abdominal, diagnosticado de HCC el año 1983. Biopsia hepática percutánea en enero de 1984, diagnosticada de hepatitis crónica activa A1-F0. Genotipo 1 b. Tratamiento con INF-estándar + R, 48 semanas en julio de 2001 con recidiva postratamiento. Retratado con PR 48 semanas en julio de 2007 con recidiva postratamiento, debiendo ser tratado de neumonía durante el mismo. Valorado para tratamiento triple con TPV en diciembre de 2011, el ARN-VHC basal fue de 2.690.000 ui/ml, la elastografía de 14,3 kPa (F4) y el polimorfismo del gen IL28B de CT.

A las 24 horas de la última dosis de TPV el paciente presentó fiebre elevada seguida 48 horas después de vómitos, siendo hospitalizado para observación; 24 horas más tarde desarrolló cefalea intensa y bradipsiquia. El examen del líquido cefalorraquídeo mostró características de meningitis bacteriana, iniciándose tratamiento con

Tabla 1 Pacientes con tratados con Telaprevir entre el 1-12-2012 y el 31-12-2013

	n	RVS	(%)
Finalizaron el tratamiento según	22		
Protocolo de 24 semanas	6	6	100
Protocolo de 48 semanas	9	8	88,9
Pendientes de RVS-12	7		
Finalizaron el tratamiento precozmente por	8	3	37,5
EAG	4	3	75
Abandono[a]	1	0	0
No respuesta virológica[b]	1	0	0
Breakthrough[c]	2	0	0
Total	30[d]		

RVS: Respuesta viral sostenida; EAG: Efecto adverso grave.
[a] En semana 10 con mala adherencia al tratamiento.
[b] ARN detectable en semana 24
[c] Semana 36.
[d] 3-F1, 8-F2. 6-F3, 13-F4.

ampicilina + ceftriaxona. En las horas posteriores se confirmó la existencia de embolismos sépticos cutáneos y oculares (humor vítreo). Los hemocultivos fueron positivos a *Staphiloccocus aureus*, momento en que se cambió la pauta antibiótica a cloxacilina. Se descartó la coexistencia de endocarditis bacteriana. En el momento del ingreso se suspendió toda la medicación antiviral, habiendo cumplido 12 semanas de tratamiento triple con TPV y 3 días más de PR. La recuperación del paciente fue completa sin secuela neurológica ni oftálmica alguna.

Paciente 2. Mujer nacida en 1943, transfundida a los 28 años por complicaciones obstétricas. HCC genotipo 1 conocida desde el año 2001. Valorada para tratamiento antiviral triple con TPV en octubre de 2012, el ARN-VHC basal fue de 1.530.000 ui/ml, la elastografía fue informada de 35,3 kPa (F4) y de polimorfismo CT del gen IL28B.

Entre la séptima y octava semanas de tratamiento la paciente desarrolló ulceraciones bucales profundas seguidas, una semana más tarde, de febrícula y tumefacción caliente y dolorosa de la parótida izquierda y signos flogóticos de la piel laterocervical, supraclavicular y hombro izquierdos, junto a grave alteración del estado general, taquicardia y disminución del nivel de conciencia. La paciente fue hospitalizada y diagnosticada de parotiditis y celulitis sépticas, iniciándose hidratación parenteral y tratamiento antibiótico i.v. y suspendiéndose el tratamiento antiviral. Aunque el estado general de la paciente y los signos flogóticos de parótida y piel mejoraron, en los 2 días siguientes apareció importante disnea, derrame pleural subpulmonar bilateral, ascitis y edemas, coincidiendo con Hb 6,7 g/dl, hematocrito 21%, albúmina sérica de 2 g/dl,

Tabla 2 Características de los pacientes con interrupción precoz por EAG

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Género	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Edad al tratamiento	59	69	32	61
Genotipo	1b	1	1	1b
ARN basal (ui/ml)[a]	2.930.000	1.530.000	1.090.000	1.940.000
Plaquetas	150.000	173.000	136.000	150.000
Albúmina (g/dl)	4,6	4,2	4,7	4,4
IL28B	CT	CT	CT	CT
Elastografía (kPa)[b]	14,3 (F4)	35,3 (F4)	12 (F3)	14,8 (F4)
Experiencia terapéutica	Dos recidivas	Naíf	Naíf	Dos respuestas nulas
Tratamiento	Pegilado-α-2a +R 1.000 + TPV	Pegilado-α-2a +R 1.000 + TPV	Pegilado-α-2a +R 1.000 + TPV	Pegilado-α-2b +R 800 + TPV
RVR	Indetectable	< 15 ui/ml	Indetectable	–
RVP	Indetectable	–	Indetectable	–
Duración TPV	12 semanas	9 semanas	11 semanas	3 días
Duración tratamiento	12 semanas + 3 días	9 semanas	13 semanas + 3 días	3 días
EAG	Sepsis *S. Aureus* Meningitis	Mucositis Parotiditis Celulitis	Toxicodermia grado III	Toxicodermia grado III
Evolución complicación	Recuperación completa	Recuperación completa	Recuperación completa	Recuperación completa
RVS-12	Indetectable	Indetectable	Indetectable	–
RVS-24	Indetectable	Indetectable	Indetectable	920.000 ui/ml
RVS-48	Indetectable	Indetectable	-	1.330.000 ui/ml

[a] COBAS AMPLIPREP™/COBAS-TaqMan™ (CAP-CTM) HCV Test, LIC: 15 ui/ml.
[b] FibroScan, EchoSens, París.
EAG: efecto adverso grave; R: ribavirina; RPV: respuesta viral precoz (semana 12); RVR: respuesta viral rápida (semana 4); RVS: respuesta viral sostenida; TPV: telaprevir.

urea y creatinina sérica normales y niveles séricos de haptoglobina indetectables. El derrame pleural y la ascitis fueron trasudados.

La paciente fue tratada con furosemida, espironolactona y suplementos nutricionales orales; requirió así mismo 800 ml de albúmina humana 20% i.v., 4 unidades de concentrado de hematíes y 40.000 u/semana de eritropoyetina durante 6 semanas. La hemoglobina no se normalizó (12,7 g/dl) y la haptoglobina no alcanzó valores aceptables (70 mg/dl) hasta las 8 y 12 semanas del inicio de la complicación, respectivamente. La recuperación de la paciente fue completa.

Paciente 3. Varón nacido en 1980, diagnosticado de tetralogía de Fallot con transposición de grandes vasos, fue intervenido quirúrgicamente a los 3 meses de vida, siendo transfundido. Diagnosticado de HCC en enero de 2011, mostró tener un genotipo viral 1, elastografía de 12 kPa (F3), polimorfismo CT del gen IL28B y ARN-VHC basal de 1.530.000 ui/ml, iniciando tratamiento triple con TPV en enero del 2013.

En la semana sexta de tratamiento antiviral el paciente desarrolló prurito intenso y una erupción cutánea leve macular, sin defectos epidérmicos ni vesículas, que afectó al tórax y la región cervical. Fue tratado con antihistamínicos y beclometasona oral (10 mg/día) el resto del tratamiento antiviral. A las 11 semanas y 3 días del inicio del tratamiento triple, la erupción cutánea había empeorado a pesar de seguir el tratamiento, afectando alrededor del 80 por ciento de la superficie corporal. Por ello se decidió suspender el TPV y mantener el PR y la beclometasona. A las 13 semanas y 3 días del inicio del tratamiento la erupción se había extendido a la totalidad de la superficie corporal, momento en el que se consideró que el paciente presentaba una toxicodermia grado III progresiva y refractaria a los esteroides, suspendiéndose el tratamiento con PR. Una vez suspendidos estos agentes la recuperación de la toxicodermia fue rápida, completándose en el plazo de 12 días.

Paciente 4. Mujer nacida el año 1950, diagnosticada de HCC en un control analítico el año 1997. Genotipo 1, fue tratada con PR en los años 2004 y 2009, el primero interrumpido por respuesta nula y el segundo por leucopenia grave. Valorada para tratamiento triple a finales del 2011, el ARN- VHC basal fue de 1.940.000 ui/ml, el polimorfismo del gen IL28B CT y la elastografía informada de 14,8 kPa (F4).

Inició tratamiento triple con TPV en enero de 2012 y, tras haber ingerido 14 comprimidos de TPV (tercer día de tratamiento), desarrolló un intenso prurito y una erupción macular de más del 80 por ciento de la superficie corporal. Valorada por el servicio de dermatología, se diagnosticó de toxicodermia grado III, indicándose la suspensión del tratamiento antiviral. Fue tratada con triamcinolona por vía tópica e hidroxicina v.o. 25 mg/8 horas, mejorando de forma lenta hasta la total resolución de la erupción en el plazo de 14 días. Una determinación de carga viral 24 semanas más tarde fue de 920.000 ui/ml.

Discusión

Los pacientes 1-3 confirman la posibilidad de alcanzar la RVS en pacientes con fibrosis avanzada a pesar de la suspensión muy precoz del tratamiento por EAG. Aunque un conjunto de factores podían hacer previsible el fracaso del mismo (interrupción precoz, haplotipos no-CC del gen IL28B, cargas virales basales superiores a 800.000 ui/ml y ser portadores de fibrosis hepáticas avanzadas) la revisión de la bibliografía permite hacer otras consideraciones relevantes.

En primer lugar, es evidente que los pacientes 1-3 han estado tratados un tiempo, entre 9-12 semanas, que resultó suficiente para alcanzar la RVS. Ya el estudio ADVANCE[4] había incluido pacientes tratados con TPV durante 8 semanas que tuvieron una tasa de RVS del 69 por ciento. La información existente en los estudios de fase II y III acerca de la evolución de los pacientes que abandonaron de forma precoz es muy escasa. El estudio PROVE-2[2] (fase II, pacientes naíf, no cirróticos) refiere que 3 de los 10 pacientes del brazo TPV12PR12 que interrumpieron el tratamiento prematuramente alcanzaron RVS. El estudio PROVE-3[3] (fase II, pacientes tratados previamente, 18 por ciento de cirróticos, brazos TPV12PR24/48) informó que 14 de los 56 pacientes (25 por ciento) que habían abandonado prematuramente por causas diferentes a reglas de parada habían alcanzado RVS. El estudio ILLUMINATE[6] (fase III, pacientes naíf, 28 por ciento de pacientes F3-F4) comunicó una tasa de RVS del 23 por ciento en un grupo de 100 pacientes que habían suspendido la medicación precozmente, 88 de ellos antes de la semana 12. Finalmente, el estudio CONCISE[7] (fase III, pacientes naíf o recidivantes, F0-F3, IL28B-CC) alcanzaron RVS 4 de los 8 pacientes del brazo TPV2PR24 que habían abandonado entre las semanas 12 y 14. Así pues, varios estudios de registro del TPV han informado de tasas de RVS entre el 23-50 por ciento entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento de forma precoz. Sin embargo ninguno de ellos ha comunicado el perfil de dichos pacientes y las duraciones de sus tratamientos en relación con el resultado final del mismo.

En segundo lugar, los pacientes 1-3 pertenecen a grupos predictivos de buena respuesta con base al tratamiento previo. Tanto en el estudio REALIZE[5], en pacientes tratados previamente, como en subanálisis posteriores del mismo, se ha confirmado que ser recidivante a un tratamiento previo anula la influencia negativa sobre la RVS del tener fibrosis avanzada/cirrosis[8] y que el patrón de respuesta a un tratamiento previo limita el valor predictivo del genotipo del IL28B[9].

El tercer factor a considerar es la rápida reducción de la carga viral que tuvieron los 3 pacientes. En este sentido, tener una respuesta viral rápida extendida (RVRe), ARN-VHC indetectable en semanas 4 y 12, fue el mejor factor predictivo de RVS en los estudios en fase III de TPV[4–6,10]. Estos mismos estudios constataron que el valor predictivo de la carga viral basal sobre la RVS desaparece en los brazos tratados con TPV[4,5], especialmente en presencia de RVRe[6].

En resumen, nuestra experiencia, no comentada específicamente en los estudios de registro, confirma que algunos pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis pueden alcanzar la RVS a pesar de suspender el tratamiento triple con TPV de forma precoz por EAG. Tanto nuestra experiencia como la muy escasa información existente en los estudios de registro parecen indicar que la duración del tratamiento triple alrededor de 8 semanas, ser recidivante o naíf a tratamientos previos y conseguir una reducción muy rápida de la carga viral en la semana 4 podrían ser criterios necesarios para conseguirlo. Esta información no debe entenderse, en modo alguno, como una recomendación para reducir las pautas de

tratamiento triple con TPV pero puede tenerse presente en la toma de decisiones terapéuticas o pronósticas en algunos pacientes así tratados.

Bibliografía

1. McHutchinson JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffmann R, et al. Telaprevir and perginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2009;360:1827–38.
2. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med. 2009;360:1839–50.
3. McHutchinson JG, Manns M, Muir A, Terrault N, Jacobson I, Afdhal N, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Eng J Med. 2010;362:1292–303.
4. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Eng J Med. 2011;364:2405–16.
5. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Eng J Med. 2011;364:2417–28.
6. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everrson GT, et al., ILLUMINATE study. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Eng J Med. 2011;365:1014–24.
7. Nelson DR, Poordad F, Feld JJ, Fried MM, Jacobson IM, Pockros PJ, et al. and the CONCISE study team. Efficacy and tolerability of a 12-week telaprevir regime in treatment-naive and prior relapser patients with genotype 1 HCV infection and IL28B CC genotype: Results of the CONCISE study. Global Antiviral J. 9; Suppl 2; S99-S100.
8. Pol S, Roberts SK, Andreone P, Zabair M, Younossi ZM, Diago M, et al. Efficacy and safety of telaprevir-based regimens in cirrhotic patients with HCV genotype 1 and prior peginterferon/Ribavirina treatment failure: Subanalysis of the REALIZE phase II study. Hepatology. 2011;54:374A–5A.
9. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, et al. Limited impact of *IL28B* genotype on response rates in telaprevir-tretaed patients with prior treatment failure. J Hepatol. 2013;58:883–9.
10. Berg T, Andreone R, Pos S, Roberts SK, Younossi ZM, Diago M, et al. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination tretament in HCV genotype 1-infected patients with prior peg-inf/ribavirin failure: Post-hoc analysis of the phase III REALIZE study. Hepatology. 2011;54:375A.

Silvia Virolés Torrent[a], Carmen López Nuñez[a], Manoli Hombrados Verde[a], Montserrat Figa Francesch[a], María José Ferri Iglesias[b], René Louvriex Freire[c] y Doroteo Acero Fernández[a,*]

[a] *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Girona «Doctor Josep Trueta», Girona, España*
[b] *Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Girona «Doctor Josep Trueta», Girona, España*
[c] *División de Enfermería, Hospital Universitario de Girona «Doctor Josep Trueta», Girona, España*

[*] Autor para correspondencia.
Correo electrónico: doroteoacero@yahoo.es
(D. Acero Fernández).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.04.003