

# Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1



Presidenta de la Nación

**Dra. Cristina Fernández de Kirchner**

Ministro de Salud

**Dr. Juan Luis Manzur**

Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

**Dr. Jaime Lazovski**

Subsecretaria de Promoción y Control de Riesgos

**Dra. Marina Kosacoff**

Director de Sida y ETS

**Dr. Carlos Falistocco**

Coordinadora del Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales

**Dra. Gabriela Vidiella**

Autores

**Emma Coronel, Joaquín Solari, Mirta Ciocca, Margarita Ramonet, Marcelo Silva, Beatriz Ameigeiras, Claudia Vujacich, Gabriela Vidiella, Carlos Falistocco**

Edición y corrección

**Cecilia Dávila**

Diseño y Diagramación

**Carolina Berdiñas**

# Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1



PROGRAMA NACIONAL  
DE HEPATITIS VIRALES



Ministerio de  
Salud  
Presidencia de la Nación

Glosario .....	3
Introducción .....	4
Criterios para el uso de triple terapia .....	5
Inhibidores de proteasa .....	7
Manejo de las reacciones adversas .....	9
Contraindicaciones e interacciones medicamentosas .....	11
Poblaciones especiales .....	12
Resumen de las recomendaciones .....	13
Referencias .....	14

## Glosario

<b>ANMAT</b>	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
<b>ARN-VHC</b>	ARN del virus de la hepatitis C
<b>BOC</b>	Boceprevir
<b>DRESS</b>	Reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>IP</b>	Inhibidores de proteasas
<b>Kpa</b>	Kilopascales
<b>Log</b>	Logaritmo
<b>PEGA</b>	Exantema generalizado pustuloso agudo
<b>PEG-IFN</b>	Interferón pegilado
<b>PR</b>	Interferón pegilado + ribavirina
<b>RBV</b>	Ribavirina
<b>RFT</b>	Respuesta virológica de fin de tratamiento
<b>RVS</b>	Respuesta viral sostenida
<b>TEN</b>	Necrólisis epidérmica tóxica
<b>TGR</b>	Terapia guiada por la respuesta
<b>TVR</b>	Telaprevir
<b>SJS</b>	Síndrome de Stevens-Johnson
<b>VIH</b>	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C

# Introducción

Debido a los avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1 y dado que las guías terapéuticas vigentes a la fecha a nivel mundial han incorporado drogas antivirales de acción directa a la terapia clásica<sup>1,2</sup>, el Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales ha decidido incluir en su vademécum a los **inhibidores de proteasa telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC)**. Ambos medicamentos fueron aprobados para su uso y distribución en la Argentina durante el año 2012 por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)<sup>3,4</sup>. La incorporación de los inhibidores de proteasa a la terapia clásica con interferón pegilado alfa y ribavirina (PR) ha mejorado considerablemente la respuesta viral sostenida (RVS). Estas recomendaciones se basan en las guías internacionales vigentes y han sido consensuadas por un comité de expertos que integran la subcomisión de tratamiento del comité asesor del Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales, conformado por representantes de las sociedades científicas involucradas<sup>5,6</sup>. Las mismas serán actualizadas conforme a los cambios que así lo requieran.

**Dr. Carlos Falistocco**  
**Director de Sida y ETS**  
**Ministerio de Salud de la Nación**

# Criterios para el uso de triple terapia

## Personas candidatas a tratamiento con inhibidores de proteasa

Se recomienda el uso de inhibidores de proteasa, interferón pegilado alfa y ribavirina en pacientes **monoinfectados con VHC genotipo 1** y con **fibrosis hepática avanzada o cirrosis hepática compensada** (sin historia de descompensación previa) **que no hayan recibido tratamiento previo con inhibidores de proteasa** y en ausencia de contraindicaciones para el tratamiento.

Se consideran candidatos para la triple terapia con inhibidores de proteasa a personas con hepatitis C crónica genotipo 1 que cumplan los criterios mencionados en el párrafo de arriba, ya sean clasificados como **naïve** (que no han recibido tratamiento previo), como a los que fracasaron en un tratamiento previo con interferón pegilado alfa + ribavirina<sup>7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>. Tres categorías han sido definidas para aquellas personas que ya han sido tratados para hepatitis crónica C, pero que no han tenido éxito:

- **Respuesta nula (RN):** descenso del ARN-VHC inferior a 2 log<sub>10</sub> con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento.
- **Respuesta parcial (RP):** descenso del ARN-VHC mayor a 2 log<sub>10</sub> con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento pero detectable en semanas 12 y 24.
- **Recaída:** reaparición de ARN del VHC, en cualquier momento durante el tratamiento (*breakthrough*) o después de la negativización viral (recaída propiamente dicha).

Toda persona tratada previamente del cual no se obtengan datos con respecto a su cinética viral durante el tratamiento, será clasificado como **respondedor nulo**. A los fines de este documento se considerarán las siguientes definiciones:

- **Respuesta virológica de fin de tratamiento (RFT):** ARN-VHC no detectable al finalizar el período de tratamiento. Evaluado, de preferencia, por el método de biología molecular de mayor sensibilidad disponible.
- **Respuesta virológica sostenida (RVS):** ARN-VHC no detectable por el método de biología molecular de mayor sensibilidad disponible a las 24 semanas de finalizado el tratamiento.

Las personas que presenten manifestaciones *extrahepáticas clínicamente significativas*, independientemente del resultado de la biopsia hepática, podrán ser consideradas para tratamiento con triple terapia. Las solicitudes de tratamiento para estos casos serán sometidas a auditoría médica y se requerirán estudios complementarios que respalden la asociación entre el virus y las manifestaciones clínicas.

El monitoreo de la eficacia del tratamiento se realizará con mediciones seriadas del ARN del VHC. Para ello se debe utilizar un test cuyos límites inferiores de cuantificación y detección sean 25 UI/ml y 9,3 UI/ml, respectivamente. Los niveles de VHC ARN entre 9,3 y 25 UI/ml son considerados detectables, pero no cuantificables.

Durante el seguimiento intratratamiento con triple terapia, el número y la frecuencia de las determinaciones de los niveles de ARN del VHC varían según el IP usado y según las características de la persona.

## Fibrosis hepática avanzada

Se considera fibrosis hepática avanzada a pacientes con diagnóstico histológico Metavir F3 o F4. También se aceptará como equivalente la estadiación de fibrosis hepática efectuada por métodos no invasivos como la elastografía hepática (Fibroscan®) que informe resultados equivalentes a la clasificación Metavir con valores para F3 de >9.5 Kpa, para F4 de >12.5 Kpa<sup>15, 16</sup>.

En aquellos casos en los que no se cuente con biopsia hepática o elastografía hepática para determinar el grado de fibrosis hepática, se aceptará como método diagnóstico alternativo al estudio serológico FibroTest. El mismo deberá demostrar un valor  $\geq 0.59$  como equivalente a  $\geq$  F3 de la escala Metavir. Es imprescindible adjuntar copia del informe original.

A fin de descartar falsos positivos generados por otras situaciones como hepatitis agudas, colestasis extrahepáticas, hemólisis severas o Gilbert, se solicitará enviar un resultado de análisis de laboratorio con hepatograma dentro de los dos meses de realizado el estudio.

Otros métodos admitidos son: la endoscopia digestiva alta que demuestre la existencia de várices esofágicas y/o gástricas y la ecografía hepática con doppler que demuestre la existencia de cirrosis hepática (hígado pequeño, irregular y esplenomegalia). Se considera como cirrosis compensada a personas con Score Child-Pugh  $\leq 6$  o clase A, que no hayan tenido historia de descompensación previa. Se entiende como descompensación: encefalopatía actual o pasada, sangrado por várices en los últimos dos años, ascitis pasada o actual o que requiera diuréticos, bilirrubina mayor a 2,5 mg/dl.

## Contraindicaciones

El uso de BOC o TVR no agrega contraindicaciones a las ya existentes por el uso de interferón pegilado alfa y ribavirina, que se resumen a continuación<sup>6</sup>:

- Depresión severa, psicosis, ideación o intento de suicidio.
- Epilepsia no controlada.
- Patologías concurrentes, tales como enfermedad cardiovascular grave, diabetes descompensada.
- EPOC severo.
- Trasplantados de riñón, corazón o pulmón.
- Enfermedades autoinmunes, incluyendo la hepatitis autoinmune.
- Retinopatía.
- Hemoglobinopatías graves, como la talasemia mayor y otras anemias hemolíticas, las cuales son contraindicaciones relacionadas con el uso de la ribavirina (en estas circunstancias se puede indicar monoterapia con PEG-IFN).
- Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.
- Embarazo o imposibilidad de sostener anticoncepción. La concepción está contraindicada durante el tratamiento y por al menos 6 meses después de que este haya finalizado (incluye tratamiento en personas de ambos sexos).
- Trombocitopenia (<50.000 plaquetas/ml).
- Neutropenia (<1.000 células/ml).
- Anemia (hemoglobina <10 gr/dl).
- Tratamientos farmacológicos concomitantes. Diversas drogas están contraindicadas en uso combinado con BOC o TVR (ver sección Contraindicaciones e interacciones medicamentosas).

**Tanto BOC como TVR deben ser administradas siempre en tratamiento conjunto con peginterferón y ribavirina y nunca como monoterapia ni como doble terapia (ya sea esta el peginterferón o la ribavirina). Si por alguna razón (intolerancia, efecto adverso, etc.) se discontinuara alguna de estas últimas medicaciones, se deberá suspender automáticamente el inhibidor de proteasa que se esté administrando (boceprevir o telaprevir).**

# Inhibidores de proteasa

## BOCEPREVIR

### Presentación comercial:

Victrelis® (firma Merck, Sharp & Dohme Argentina Inc.). Cápsulas duras de 200 mg. En presentaciones de 86 y 336 cápsulas<sup>17</sup>.

### Mecanismo de acción:

Boceprevir es un agente antiviral de acción directa que inhibe la proteasa NS3/4 A del virus de la hepatitis C.

### Indicaciones:

Boceprevir, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está indicado para la hepatitis C crónica de genotipo 1 en personas adultas (18 años y mayores) con enfermedad hepática compensada, inclusive cirrosis, que no han sido tratados previamente o que fracasaron con un tratamiento previo (incluyendo a personas con respuesta parcial, recaída y respondedores nulos).

### Dosis recomendada y administración:

La dosis recomendada de boceprevir es de 800 mg (4 cápsulas) por vía oral, 3 veces al día (cada 7 a 9 horas) con comidas livianas. No debe usarse como monoterapia. Debe administrarse combinado con peginterferón alfa y ribavirina ajustada al peso por 24-44 semanas dependiendo de la respuesta viral, del estadio de enfermedad y el tipo de respuesta al tratamiento previo (*naïve*, no respondedor, cirrosis, etc.), siempre precedido por un régimen de 4 semanas de peginterferón alfa y ribavirina (conocido como fase de *lead-in*).

### Fase de *lead-in*:

El BOC siempre se administra luego de un período de 4 semanas durante el cual solo se administra tratamiento con PR, conocido como etapa de *lead-in*. El descenso en el suero del ARN del VHC  $>1 \log_{10}$ , luego de la fase de *lead in*, es un fuerte factor predictivo de RVS. Por el contrario, la caída del ARN del VHC menor a  $1 \log_{10}$  es un fuerte factor predictivo negativo de respuesta, sobre todo en personas cirróticas con respuesta nula a un tratamiento previo. Esta estrategia es por lo tanto de mucha utilidad en las personas con cirrosis, ya que no solo ayuda a predecir respuesta sino que también permite evaluar la tolerancia al peginterferón y ribavirina antes de introducir el boceprevir.

### Terapia guiada por la respuesta (TGR):

Régimen terapéutico que tiene en cuenta el grado de supresión viral y la rapidez con que esta se logra. Permite acortar la duración del tratamiento disminuyendo la toxicidad y los costos sin alterar la RVS. La TGR no debe ser recomendada para respondedores nulos ni cirróticos.

### Esquemas de tratamiento según subgrupos:

Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 24	Tratamiento a seguir	Duración total del tratamiento
Personas naïve sin cirrosis					
Reducción $> 1 \log$	No detectable	$< 100$ UI/ml	No detectable	Completar BOC+PR hasta semana 28	28 semanas
Reducción $> 1 \log$	Detectable	$< 100$ UI/ml	No detectable	1) Completar BOC+PR hasta semana 36 y 2) continuar PR hasta semana 48	48 semanas
Reducción $< 1 \log$	No detectable/ detectable	$< 100$ UI/ml	No detectable	BOC+PR por 44 semanas	48 semanas
Personas recaídas y respondedoras parciales sin cirrosis					
Reducción $> 1 \log$	No detectable	$< 100$ UI/ml	No detectable	Completar BOC+PR hasta semana 36	36 semanas
Reducción $> 1 \log$	Detectable	$< 100$ UI/ml	No detectable	1) Completar BOC+PR hasta semana 36 y 2) continuar PR hasta semana 48	48 semanas
Reducción $< 1 \log$	No detectable/ detectable	$< 100$ UI/ml	No detectable	BOC+PR por 44 semanas	48 semanas
Personas respondedoras nulos sin cirrosis					
	No detectable/ detectable	$< 100$ UI/ml	No detectable	BOC+PR por 44 semanas	48 semanas
Personas con cirrosis					
	No detectable/ detectable	$< 100$ UI/ml	No detectable	BOC+PR por 44 semanas	48 semanas

### Regla de suspensión:

Regla de suspensión de BOC durante la triple terapia:

Si el VHC-ARN es  $\geq 100$  UI/ml en la semana 12, discontinuar todo tratamiento.

Si el VHC-ARN es detectable en la semana 24, discontinuar todo tratamiento (independientemente del valor obtenido).

### Modificación de dosis:

No se debe modificar ni interrumpir la dosis de BOC durante el tratamiento. Si sucede algún efecto adverso, se modificarán las dosis del peginterferón o de la ribavirina pero no del BOC.

### Olvido de dosis:

Si la persona olvidó tomar una dosis de BOC y le quedan menos de dos horas para la próxima toma, debe considerar esa toma como perdida. Si le quedan más de dos horas para la próxima toma, debe tomar esa dosis con un alimento y continuar con su esquema habitual de tratamiento.



## TELAPREVIR

### Presentación comercial:

Incivo® (firma Janssen Cilag Farmacéutica SA). Comprimidos recubiertos de 375 mg. En presentaciones de 42 y 168 unidades<sup>18</sup>.

### Mecanismo de acción:

Telaprevir es un agente antiviral de acción directa que inhibe la proteasa NS3/4 A del virus de la hepatitis C.

### Indicaciones:

Telaprevir, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está indicado para el tratamiento de personas adultas con hepatitis C crónica (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada (incluida la cirrosis) que no han recibido ningún tratamiento previo (*naïve*), que han recibido tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina, incluidas personas con antecedente de recaída, respondedores parciales o con respuesta nula.

### Dosis recomendada y administración:

La dosis recomendada de telaprevir es de 1125 mg (tres comprimidos) por vía oral, dos veces al día (cada 12 horas) con comidas ricas en grasa (por ejemplo 50g de queso). No debe usarse como monoterapia. Debe administrarse combinado con peginterferón alfa y ribavirina por 12 semanas, seguido por un régimen (según la respuesta) de 12 o 36 semanas adicionales de peginterferón alfa y ribavirina, dependiendo de la respuesta viral, grado de fibrosis, y el tipo de respuesta al tratamiento previo.

### Terapia guiada por la respuesta (TGR):

Régimen terapéutico que tiene en cuenta el grado de supresión viral y la rapidez con que esta se logra. Permite acortar la duración del tratamiento disminuyendo la toxicidad y los costos sin alterar la RVS. La TGR no debe ser considerada en personas previamente tratadas con respuesta parcial, nula ni a cirróticos, ya sean éstos *naïve* o previamente tratados.

### Esquemas de tratamiento según subgrupos:

Semana 4	Semana 12	Semana 24	Tratamiento a seguir	Duración total del tratamiento
Personas <i>naïve</i> y recaídas sin cirrosis				
No detectable	No detectable	No detectable	1) Tomar las tres drogas hasta la semana 12 y 2) continuar PR hasta la semana 24	24 semanas
Detectable ≤1000 UI/ml	Detectable ≤1000 UI/ml	No detectable	1) Tomar las tres drogas hasta la semana 12 y 2) continuar PR hasta la semana 48	48 semanas
Personas respondedoras parciales, respondedoras nulas y con cirrosis				
No detectable/detectable ≤1000 UI/ml	No detectable/detectable ≤1000 UI/ml	No detectable	1) Tomar las tres drogas hasta la semana 12 y 2) continuar PR hasta la semana 48	48 semanas

### Regla de suspensión:

Si el VHC-ARN es >1000 UI/ml en la semana 4, discontinuar todo tratamiento.

Si el VHC-ARN es >1000 UI/ml en la semana 12, discontinuar todo tratamiento.

Si el VHC-ARN es detectable en la semana 24, suspender peginterferón y ribavirina independientemente del valor obtenido.

### Modificación de dosis:

No se debe modificar ni interrumpir la dosis de TVR durante el tratamiento. Si sucede algún efecto adverso, se modificarán las dosis del peginterferón o de la ribavirina pero no del TVR.

### Olvido de dosis:

Si la persona olvidó tomar una dosis de TVR se recomienda ingerir la dosis faltante, lo antes posible, con alimentos ricos en grasa y retornar a su esquema terapéutico habitual.

# Manejo de las reacciones adversas

La disminución de las dosis de interferón pegilado o ribavirina debe ser evitada, **siempre que sea posible**, durante la terapia triple con inhibidores de proteasa (ver manejo de la anemia, leucopenia y trombocitopenia).

Los efectos adversos asociados al uso de **telaprevir** son rash, prurito, anemia, náuseas, hemorroides, diarrea, molestias anorrectales, fatiga y vómitos. Otros eventos adversos reportados fueron: cefalea, síntomas símil gripe, e insomnio. Los eventos adversos más frecuentes fueron las enfermedades de la piel (exantema y/o prurito), anemia y trastornos anorrectales (hemorroides, molestias y prurito). En los estudios con **boceprevir**, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron: fatiga, anemia, neutropenia, náuseas, cefalea y disgeusia.

## Enfermedades de la piel

Las manifestaciones dermatológicas presentadas en la triple terapia (especialmente con telaprevir) deben ser monitoreadas por los médicos tratantes en forma estrecha, puesto que son potencialmente graves. Hasta un 56% de personas tratadas con telaprevir desarrollaron manifestaciones cutáneas. Las mismas fueron clasificadas de acuerdo a su extensión en la superficie corporal siguiendo la "Regla de los Nueves" de Wallace (que se usa para las quemaduras) expresadas en la **figura N°1**<sup>19</sup>. Esto permite establecer la gravedad de las lesiones y tomar conductas en consecuencia (**tabla N°1**)<sup>20</sup>. Más del 90% de las lesiones dermatológicas observadas en personas que usaron telaprevir fueron de grado 1 y 2 y comprometieron aproximadamente el 30% de la superficie corporal. La progresión a formas más graves ocurrió en menos del 10% y la presencia de lesiones severas fue de aproximadamente 6%.

En caso de lesiones leves, se sugiere:

- Monitorizar la progresión o aparición de síntomas sistémicos hasta que el rash se resuelva.
- Usar cremas emulsionantes.
- **No modificar tratamiento.**

En caso de lesiones moderadas, se sugiere:

- Monitorizar la progresión o aparición de síntomas sistémicos hasta que el rash se resuelva.
- Usar corticoides tópicos, preferiblemente cremas o lociones.
- Considerar la consulta con dermatólogo.
- **No modificar tratamiento.**

En caso de lesiones severas, se sugiere:

- Realizar tratamiento tópico y usar antihistamínicos sistémicos (difenhidramina, levocetirizina o desloratadina).
- **Consultar con dermatólogo.**
- **Suspender telaprevir. Evaluar la necesidad de hospitalizar.**
- **La terapia con PEG-IFN alfa/RBV puede continuar. Si no se observa mejoría en 7 días de la suspensión de telaprevir, considerar discontinuar PEG-IFN alfa/RBV y derivar a la persona para hospitalizar.**

Se recomienda a las personas evitar o disminuir la exposición al sol o al calor y aumentar el cuidado de su piel. El uso de corticoides sistémicos no ha sido aprobado para estas reacciones adversas en los estudios clínicos randomizados de fase III de telaprevir.

## Reacciones cutáneas graves

Se reportaron reacciones cutáneas graves, entre las que se incluyen las reacciones cutáneas a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), así como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Los síntomas de DRESS pueden incluir erupciones, fiebre, edema facial y evidencia de haber afectado a otros órganos (por ejemplo hepatitis y nefritis).

La eosinofilia puede estar presente o no. Los síntomas de SJS pueden incluir fiebre, lesiones específicas y erosiones o ulceraciones de las mucosas (ej. conjuntivas y labios).

En caso de reacciones cutáneas graves, se debe suspender la triple terapia y las personas deben ser hospitalizados inmediatamente para recibir atención médica urgente.

Figura N°1: Regla de los Nueves de Wallace

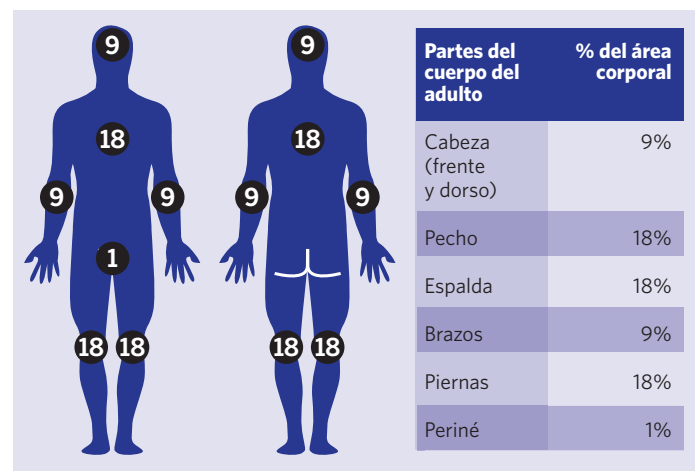


Tabla N°1

Gravedad	Grado	Descripción
Leves	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exantema localizado y/o con distribución localizada.</li> <li>Exantema con o sin prurito asociado.</li> </ul>
Moderadas	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exantema difuso que involucra hasta el 50% de la superficie corporal</li> <li>Compromiso de las membranas mucosas sin ulceraciones.</li> </ul>
Graves	3	<p>Exantema generalizado que involucra &gt;50% de la superficie corporal o con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas sistémicos significativos (fiebre, adenopatías, mal estado general)</li> <li>Ulceración de membranas mucosas</li> <li>Desprendimiento epidérmico</li> <li>Vesículas o ampollas</li> <li>Púrpura palpable</li> <li>Lesiones target o diana típicas o atípicas (ej. eritema multiforme)</li> </ul>
Riesgo de vida o reacciones sistémicas	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)</li> <li>Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)</li> <li>Reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)</li> <li>Exantema generalizado agudo pustuloso (PEGA)</li> <li>Exantema generalizado que requiera tratamiento con corticoides sistémicos</li> </ul>

### Trastornos anorrectales

El 29% de las personas que recibieron tratamiento con telaprevir experimentaron eventos adversos anorrectales. La mayoría de estos eventos (hemorroides, molestias anorrectales, prurito anal y ardor rectal) fueron de intensidad leve a moderada. El control de los mismos se basa en adecuar la ingesta de la toma de telaprevir con comidas grasas y el agregado de fibras a la dieta. El uso de preparados anti-hemorroidales, corticoides tópicos o lidocaína puede aliviar la picazón. La administración de antihistamínicos es útil para el prurito nocturno. El control del tránsito intestinal rápido puede manejarse con loperamida.

### Anemia

Más de la mitad de las personas que usaron triple terapia con inhibidores de proteasa desarrollaron anemia durante la misma. Por ello se aconseja, antes de iniciar el tratamiento, contar con valores de hemoglobina de al menos 12 g/dl en mujeres y 13 g/dl en hombres. Se recomienda una exhaustiva evaluación antes de indicar triple terapia a personas mayores de 65 años, con dolencias cardíacas y/o pulmonares crónicas no compensadas, ya que las mismas tienen tolerancia disminuida a la anemia y mayor riesgo de complicaciones clínicas graves. Es importante realizar evaluaciones hematológicas al menos en las semanas de tratamiento 2, 4, 8 y 12 o en forma más frecuente según necesidad. El control de la anemia se puede lograr con la administración de eritropoyetina, disminuyendo la dosis de ribavirina y/o con el uso de transfusiones de glóbulos rojos desplasmatisados.

En caso de anemia leve (reducción de la Hb hasta 10 g/dl ó caída de 2 puntos ó más de la Hb rápidamente) se recomienda disminuir la dosis de ribavirina. En caso de persistir el descenso de la hemoglobina se puede considerar el uso de eritropoyetina para intentar no reducir la ribavirina debajo de la dosis de 10.6 mg/kg/día. En caso de mayor anemia con repercusión clínica o disminución de los valores de hemoglobina a menos de 8.5 g/dl, debe considerarse la transfusión de glóbulos rojos desplasmatisados y/o la suspensión temporaria de ribavirina y finalmente la suspensión de la triple terapia<sup>21</sup>.

### Neutropenia

Las personas cirróticas con neutropenia significativa (neutrófilos <750/mm<sup>3</sup>) y las personas no cirróticas con neutropenia severa (neutrófilos <500/mm<sup>3</sup>), deben recibir factor estimulante de colonias a dosis de 300 µg subcutánea 1 a 2 veces por semana.

Las reducciones de dosis de interferón pegilado deben ser evitadas durante la triple terapia y, de ser necesario, se debe reducir el **PEG-IFN alfa 2a** de 180 a 135 µg/semana y el **PEG-IFN alfa 2 b** a 1 µg/kg/semana.

Ante la persistencia de neutrófilos <500/mm<sup>3</sup>, a pesar del uso del factor estimulante de colonias, se recomienda la suspensión del interferón pegilado y consecuentemente de la triple terapia.

### Plaquetopenia

A aquellas personas con recuento de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup> se les deberá disminuir la dosis de **PEG-IFN alfa 2 a** de 180 a 135 µg o reducir la dosis de **PEG-IFN alfa 2 b** de 1,5 a 1,0 µg/kg y a aquellos con plaquetas <25.000/mm<sup>3</sup>, se les recomienda la suspensión del PEG-IFN, y consecuentemente la suspensión de la triple terapia.

# Contraindicaciones e interacciones medicamentosas

Las mismas contraindicaciones que rigen para la ribavirina y el Interferon pegilado alfa 2 se aplican para los inhibidores de proteasa.

Ya que la ribavirina es una medicación que puede causar defectos de nacimiento y/o el fallecimiento del feto, la triple terapia está contraindicada en mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas puedan quedar embarazadas. Debe certificarse que una mujer, en edad fértil y con vida sexual activa, no está embarazada antes de iniciar tratamiento con ribavirina. Durante todo el tratamiento con ribavirina y hasta seis meses después de finalizado el mismo, se debe evitar que una mujer o las parejas de un varón queden embarazadas. Para ello deben usar dos métodos anticonceptivos eficaces y no hormonales. Ejemplos de estos pueden ser métodos de barrera o dispositivos intrauterinos (DIU) ya que los métodos hormonales no son confiables porque los inhibidores de proteasa inhiben fuertemente el citocromo p 450 e interactúan con los anticonceptivos orales.

Tanto boceprevir como telaprevir son potentes inhibidores del citocromo P450 (CYP<sub>3A</sub>) y de la P-glicoproteína (P-gp), por lo tanto están contraindicados en combinaciones con drogas que dependen en gran medida del CYP<sub>3A</sub> para su metabolismo y cuyas concentraciones elevadas en plasma están asociadas a eventos graves o que ponen en riesgo la vida. Además están contraindicados junto con medicaciones que inducen de manera pronunciada al CYP<sub>3A</sub> porque pueden alterar su eficacia.

Las interacciones con otras drogas durante el tratamiento con inhibidores de proteasa se resumen en la **tabla N°2**. Ante cualquier duda se recomienda consultar la lista actualizada de interacciones en <http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx> antes de prescribir una medicación concomitante con la triple terapia.

Si se modifican las dosis de los medicamentos señalados en la tabla anterior durante el tratamiento, deben ajustarse nuevamente una vez finalizado el mismo.

**Tabla N°2: Interacciones medicamentosas durante el tratamiento**

[www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)

	CONTRAINDICADO	NO RECOMENDADO	USAR CON PRECAUCIÓN
Potencial de toxicidad aumentado del medicamento concomitante	Alfuzosina, atorvastatina, cisapride, dihidroergotamina, drospirenona, ergonovina, ergotamina, lovastatina, metilergonovina (oral), midazolam (oral), pimozide, sildenafil (para hipertensión pulmonar), simvastatina, tadalafil (para hipertensión pulmonar), triazolam.	Budesonida (inhalatoria), salmeterol, colchicina, sirolimus, ciclosporina, tacrolimus, fluticasona (inhalatoria), voriconazol, metilprednisolona (sistémica), prednisona (sistémica)	Alprazolam, amiodarona, amlodipina, benridil, bosentan, claritromicina, desipramina, digoxina, diltiazem, eritromicina, felidipina, flecainida, itraconazol, ketoconazol, lidocaína (sistémica), midazolam (endovenoso), nicardipina, nifedipina, nisoldipina, posaconazol, propafenona, quinidina, sildenafil (para disfunción eréctil), tadalafil (para disfunción eréctil), telitromicina, tenofovir, trazodona, vardenafil, verapamilo, warfarina.
Potencial pérdida de la actividad del IP	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan, rifampicina	Darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	Dexametasona (sistémica), efavirenz
Potencial pérdida de la actividad del IP y aumento en el riesgo de toxicidad de la medicación concomitante		Rifabutina	Atazanavir/ritonavir
Potencial pérdida de la actividad de la medicación concomitante		Darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir	Escitalopram, metadona, etinilestradiol con base de estrógeno, terapia de reemplazo hormonal, zolpidem.

# Poblaciones especiales

**Embarazo:** La triple terapia está contraindicada durante el embarazo.

**Lactancia:** No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento.

**Coinfección con VIH:** No está aprobado por ANMAT el tratamiento con inhibidores de proteasa en personas coinfectadas con VIH.

**Coinfección con hepatitis B:** No está aprobado el tratamiento con inhibidores de proteasa en personas coinfectadas con VHB crónica.

**Transplante de órganos sólidos:** No está aprobado el tratamiento con inhibidores de proteasa en personas que recibieron transplante de órgano sólido, incluido el transplante hepático por virus C.

**Uso pediátrico:** No está aprobado el tratamiento con inhibidores de proteasa en personas pediátricas.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar dosis de inhibidores de proteasa en caso de insuficiencia renal. No han sido incorporados en estudios de investigación personas con clearance de creatinina menor o igual a 50 ml/minuto, por lo que existe insuficiente evidencia para el uso de IP en este grupo de personas.

**Insuficiencia hepática:** No está aprobado el tratamiento con inhibidores de proteasa en personas con cirrosis Child B o C.

## RECOMENDACIONES PARA PERSONAS NAÏVE DE TRATAMIENTO

### Boceprevir:

- La dosis recomendada de BOC es de 800 mg administrada con comida tres veces por día (cada 7-9 horas), asociado al PR ajustada al peso, por 24-44 semanas, precedida por 4 semanas de tratamiento *lead-in* con PR (clase 1, nivel A).
- Las personas **sin cirrosis** tratadas con BOC y PR, precedidos por 4 semanas de *lead-in* con PR, cuyos niveles de VHC ARN en las semanas 8 y 24 sean indetectables, pueden ser considerados para recibir un tratamiento acortado de 28 semanas en total (4 semanas de *lead-in* con PR seguidos por 24 semanas de triple terapia) (clase 2a, nivel B).
- El tratamiento con las tres drogas (BOC y PR) se debe suspender si los niveles de VHC ARN son >100 UI/ml en la semana 12 de tratamiento o detectables en la semana 24 de tratamiento (clase 2a, nivel B).

### Telaprevir:

- La dosis recomendada de TVR es de 1125 mg administrados con alimentos ricos en grasas dos veces por día (cada 12 horas), asociado al PR (ribavirina en dosis ajustada al peso) por 12 semanas, seguida por 12-36 semanas más de PR (clase 1, nivel A).
- Las personas **sin cirrosis** tratadas con TVR y PR, cuyos niveles de VHC ARN en las semanas 4 y 12 sean indetectables, pueden ser considerados para recibir un tratamiento acortado de 24 semanas en total (clase 2a, nivel A).
- El tratamiento con las tres drogas (telaprevir, peginterferon alfa y ribavirina) debe suspenderse, si los niveles de VHC ARN son >1,000 UI/ml en las semanas 4 ó 12 o detectables en la semana 24 de tratamiento (clase 2a, nivel B).

### Personas con cirrosis:

- Las personas con cirrosis tratados con BOC o TVR en combinación con PR deben recibir tratamiento por 48 semanas (clase 2b, nivel B).

## RECOMENDACIONES PARA PERSONAS CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO

- El retratamiento con BOC o TVR, junto con PR basado en el peso, debe ser recomendado para personas que tuvieron una **recaída virológica** o fueron **respondedores parciales** luego del curso de un tratamiento previo con interferón alfa estándar o Peg-interferón alfa y/o ribavirina (clase 1, nivel A).
- El retratamiento con TVR, junto con PR basado en el peso, puede ser considerado para **respondedores nulos** previos a un curso de interferón alfa estándar o peginterferón alfa y/o ribavirina basado en el peso (clase 2b, nivel B).
- El tratamiento guiado por la respuesta (TGR) con BOC o TVR en personas experimentadas puede ser considerada para personas con **recaída** (clase 2a, nivel B para BOC; clase 2b, nivel C para TVR), también para **respondedores parciales** (clase 2b, nivel B para BOC; clase 3, nivel C para TVR), pero no puede ser recomendada para respondedores nulos (clase 3, nivel C).
- Se deberá suspender el tratamiento a personas tratadas con BOC más PR que continúan demostrando VHC ARN >100 IU en la semana 12, o detectables en la semana 24, por la elevada posibilidad de desarrollar resistencia antiviral (clase 1, nivel B).
- Se deberá suspender el tratamiento a personas tratadas con TVR más PR que continúan demostrando VHC ARN >1,000 IU en las semanas 4 o 12, o detectable en la semana 24, por la elevada posibilidad de desarrollar resistencia antiviral (clase 1, nivel B).
- Las personas en tratamiento con IP deben ser sometidas a un monitoreo exhaustivo de los niveles de VHC ARN. Los inhibidores de proteasa deben ser interrumpidos si un escape virológico es observado durante el tratamiento (aumento >1 log del VHC ARN sobre nadir) (clase 1, nivel A).
- Las personas que fallan en lograr una respuesta virológica, que experimentan un escape virológico o que recaen en uno de los inhibidores de proteasa, no deben ser retratados con otro inhibidor de proteasa (clase 2a, nivel C).

# Referencias

1. AASLD, Clinical Practice Guidelines: Ghany, M. G., Nelson, D. R., Strader, D. B., Thomas, D. L. and Seeff, L. B. (2011), An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54: 1433-1444. doi: 10.1002/hep.24641. January, 2013.
2. EASL, Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis c virus infection. *Journal of Hepatology* 2011 vol. 55 j 245-264.
3. ANMAT: resolución 3529/12.
4. ANMAT: resolución 3531/12.
5. Suplemento 1 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Brasília: Ministério da Saúde, Janeiro de 2013.
6. Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C genotipo 1, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. 2012.
7. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al.; for SPRINT-1 Investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*.2010; 376:705-716.
8. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al.; for SPRINT-, 2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206.
9. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al.; for PROVE,1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360:1827-1838.
10. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al.; for PROVE, 2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839-1850.
11. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al.; for HCV RESPOND-,2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-1217.
12. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al.; for ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-2416.
13. 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: 2417-2428.
14. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 365:1014-24.
15. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V.: Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50.
16. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M.: Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):48-54.
17. Victrelis [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2011. FDA, drugs, boceprevir label information, updated 02/27/2013.
18. Incivek [package insert]. Cambridge, MA: Vertex; 2011. FDA, Drugs, Telaprevir Label revision, 04/25/13.
19. Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: I-overview. *BMJ* 2004;328:1555-57
20. Cacoub P, Bourlière M, Lübbe J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology*. 2012 Feb; 56(2):455-63.
21. ClinicalTrials.gov. Boceprevir/peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C: erythropoietin use versus ribavirin dose reduction for anemia (P06086 AM2). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01023035>. Acceso febrero 6, 2012.



## PROGRAMA NACIONAL DE HEPATITIS VIRALES

Av. 9 de Julio 1925, piso 9 - Ala Moreno  
(C1073ABA) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
(005411) 4379-4842  
[pnhepatitis@msal.gov.ar](mailto:pnhepatitis@msal.gov.ar)  
[www.msal.gov.ar/sida](http://www.msal.gov.ar/sida)



Ministerio de  
Salud  
Presidencia de la Nación

**ARGENTINA**  
UN PAÍS CON BUENA GENTE