



Actualización en el tratamiento de las hepatitis crónica B y C

Francisco Jorquera
Complejo Asistencial Universitario
de León.



World Health
Organization

SIXTY-THIRD WORLD HEALTH ASSEMBLY
Provisional agenda item 11.12

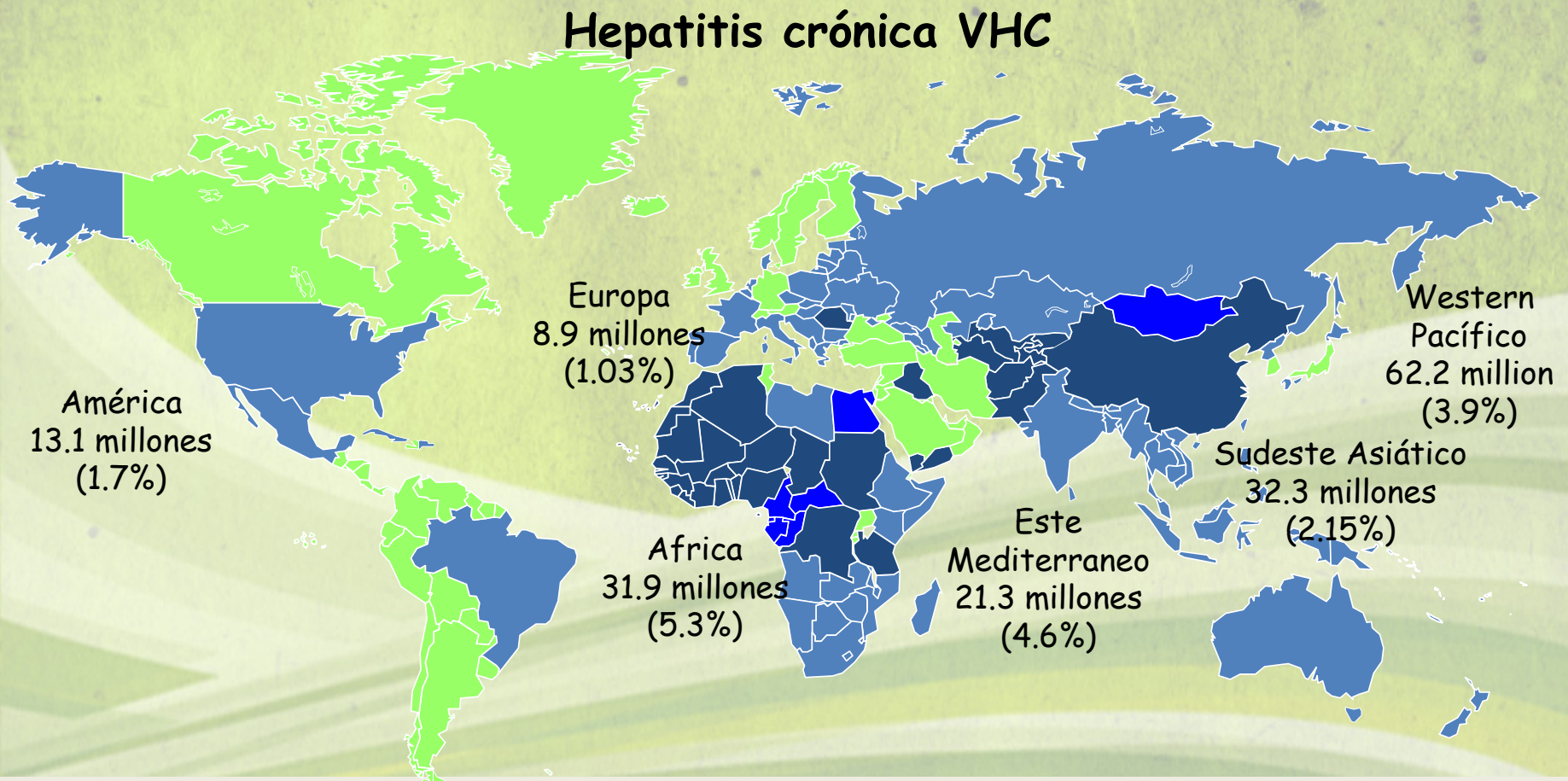
A63/15
25 March 2010

Viral hepatitis

Report by the Secretariat

Resolutions adopted at the 63rd World Health Assembly include Viral hepatitis (WHA63.15)

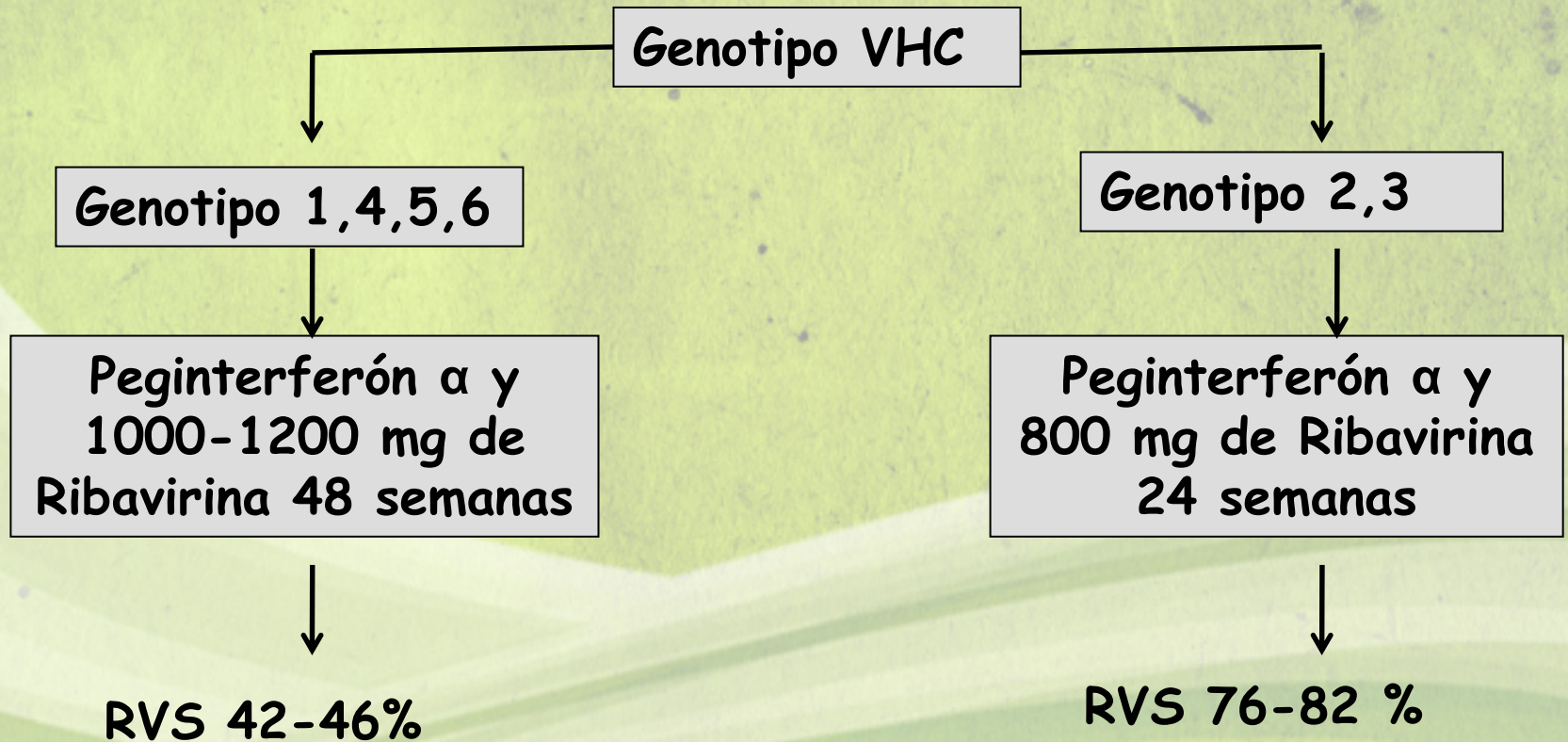
Se estiman entre 170-200 millones de personas los infectados en todo el mundo



World Health Organization. Wkly Epid Rec .1999;74:425-427. World Health Organization. Hepatitis C: Global Prevalence: Update. 2003. Farci P, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:103-126. Wasley A, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:1-16.

Tratamiento estándar de la hepatitis crónica VHC

Peginterferón α y Ribavirina



Respuesta insuficiente, numerosos efectos adversos y caro

Factores basales que predicen la respuesta al tratamiento

Positivos

IL28BCC

Genotipo 2 y 3

Baja carga viral

Caucásicos, Asiáticos

Fibrosis F1-F2

Negativos

Alta carga viral

IL28BTT

Genotipo 1

Afroamericanos

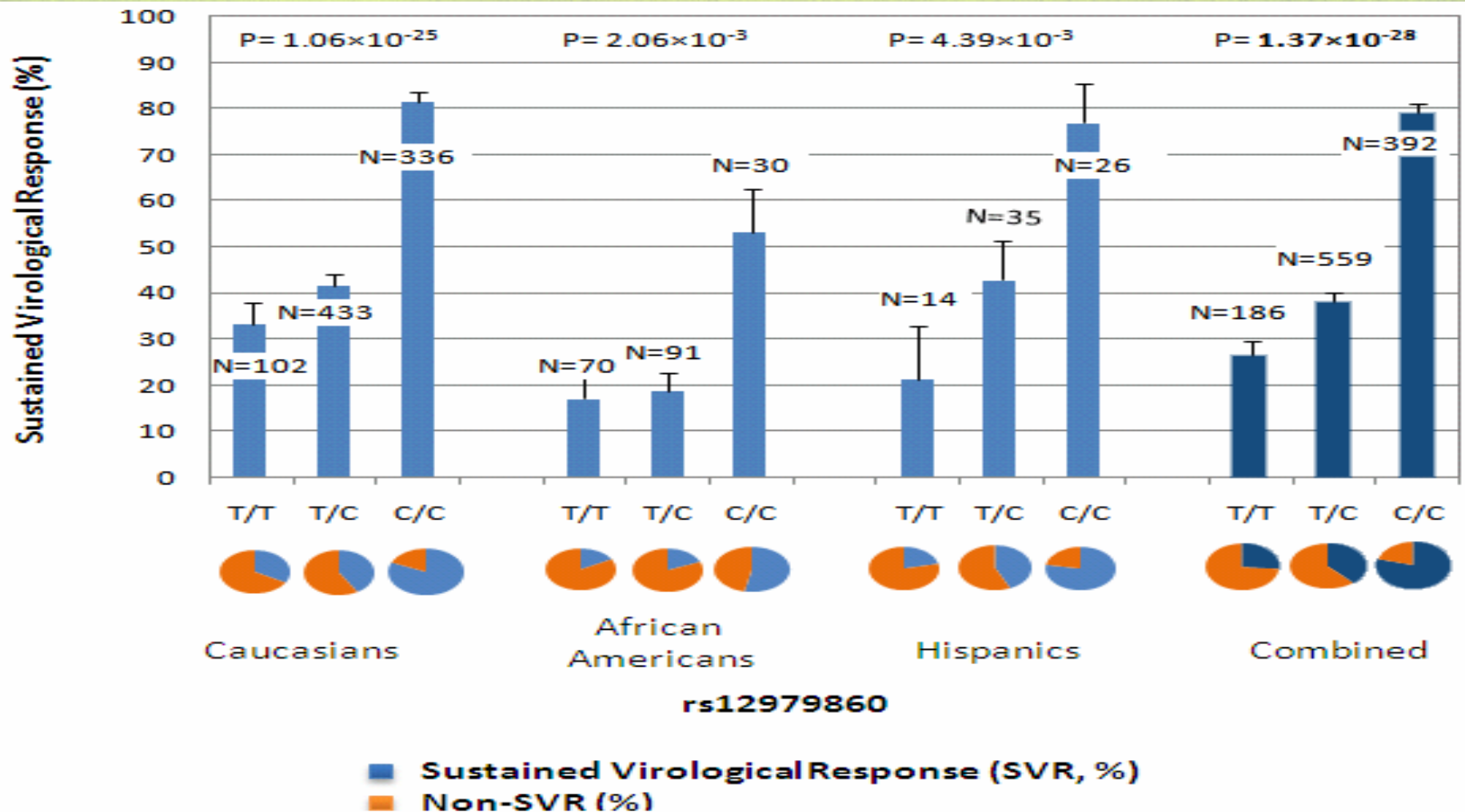
Fibrosis F3-F4

Resistencia a la insulina

Varones

Mayor edad

Variaciones genéticas en IL28B predicen el aclaramiento viral en el tratamiento de la hepatitis C



Factores que predicen la respuesta durante el tratamiento

Tiempo de aclaramiento
del RNA VHC

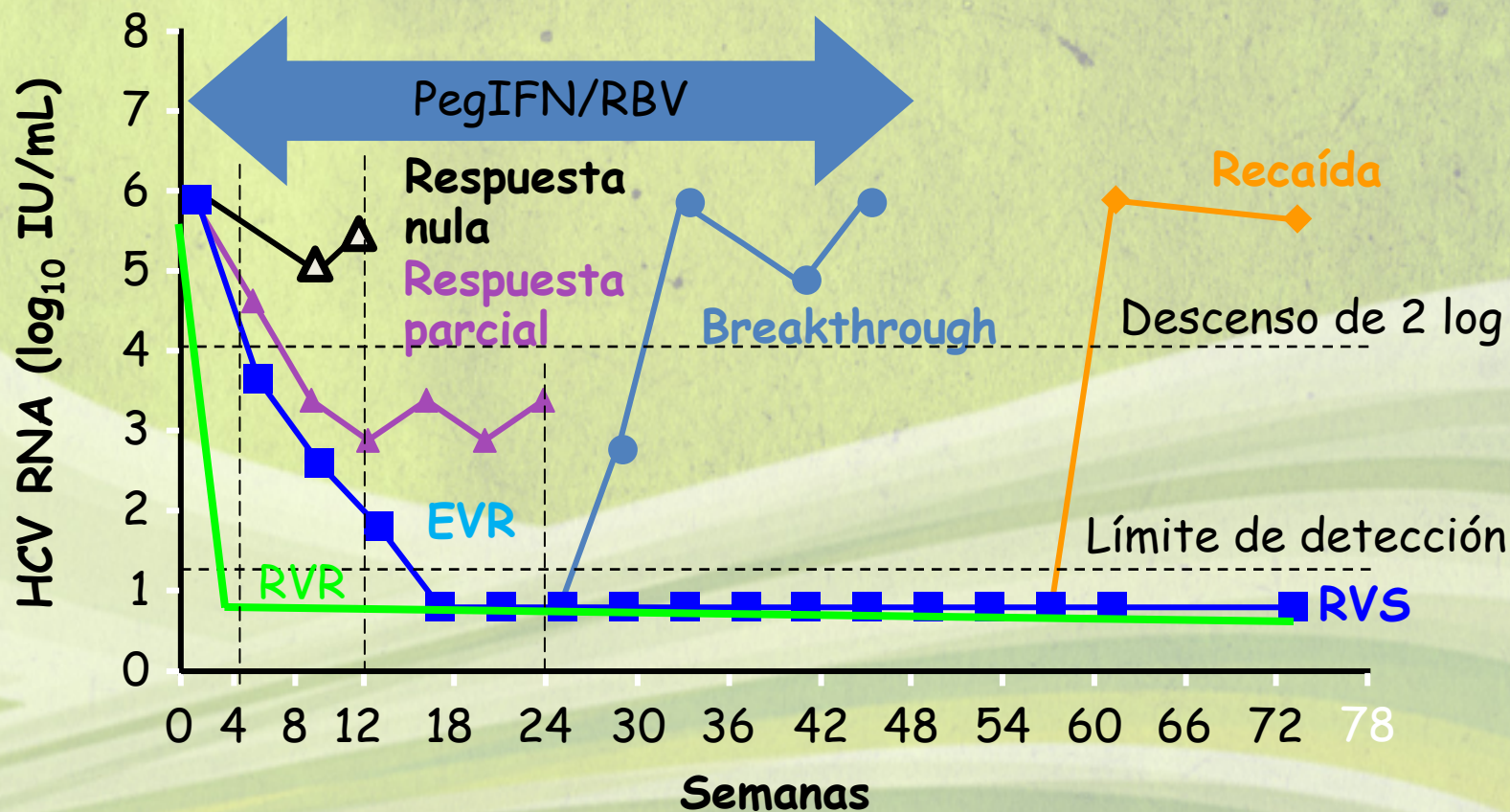
IL28B tipo CC

Adherencia

Dosis de Ribavirina

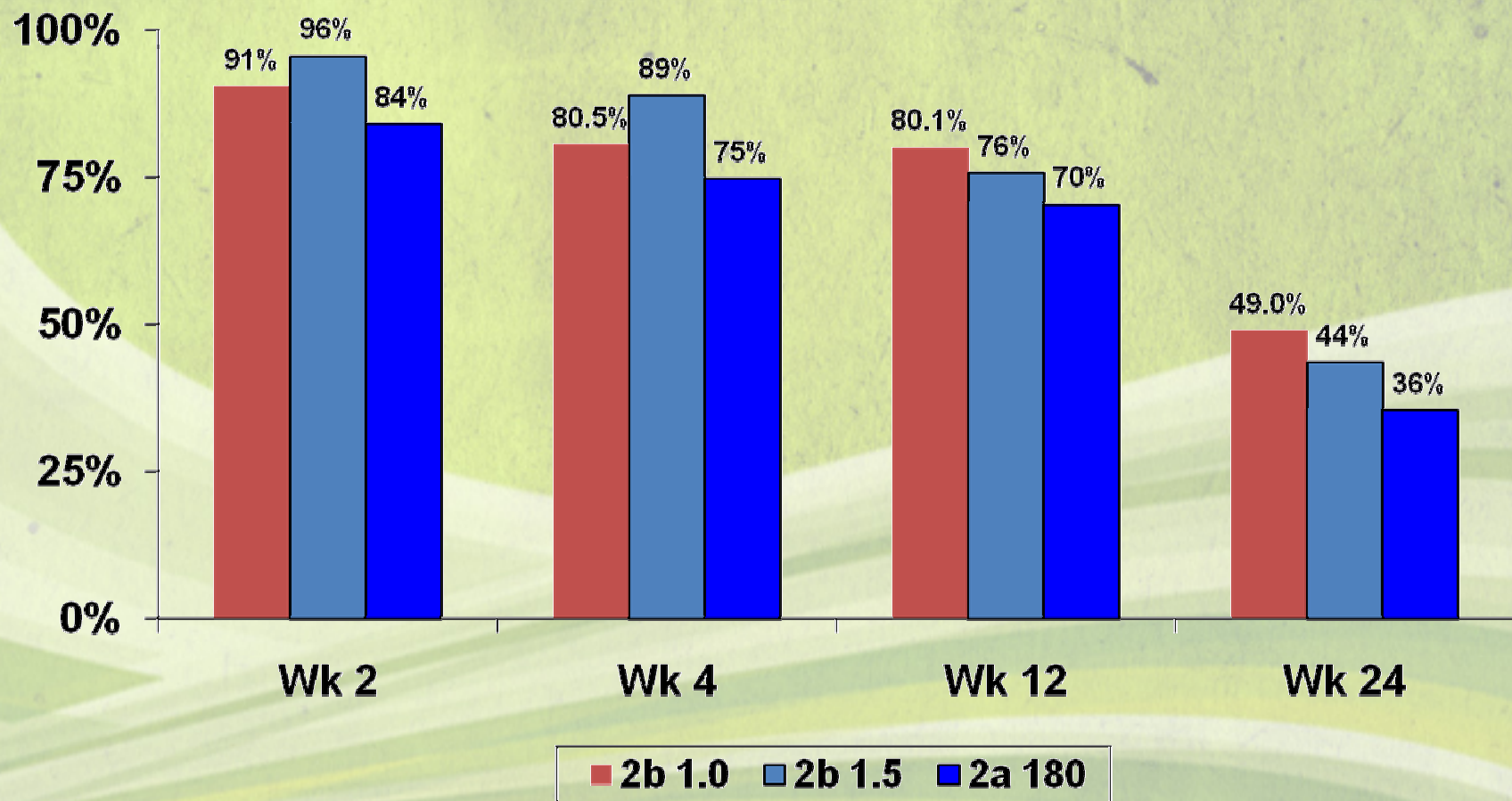
Tratamiento de la hepatitis crónica VHC

Diferentes formas de respuesta



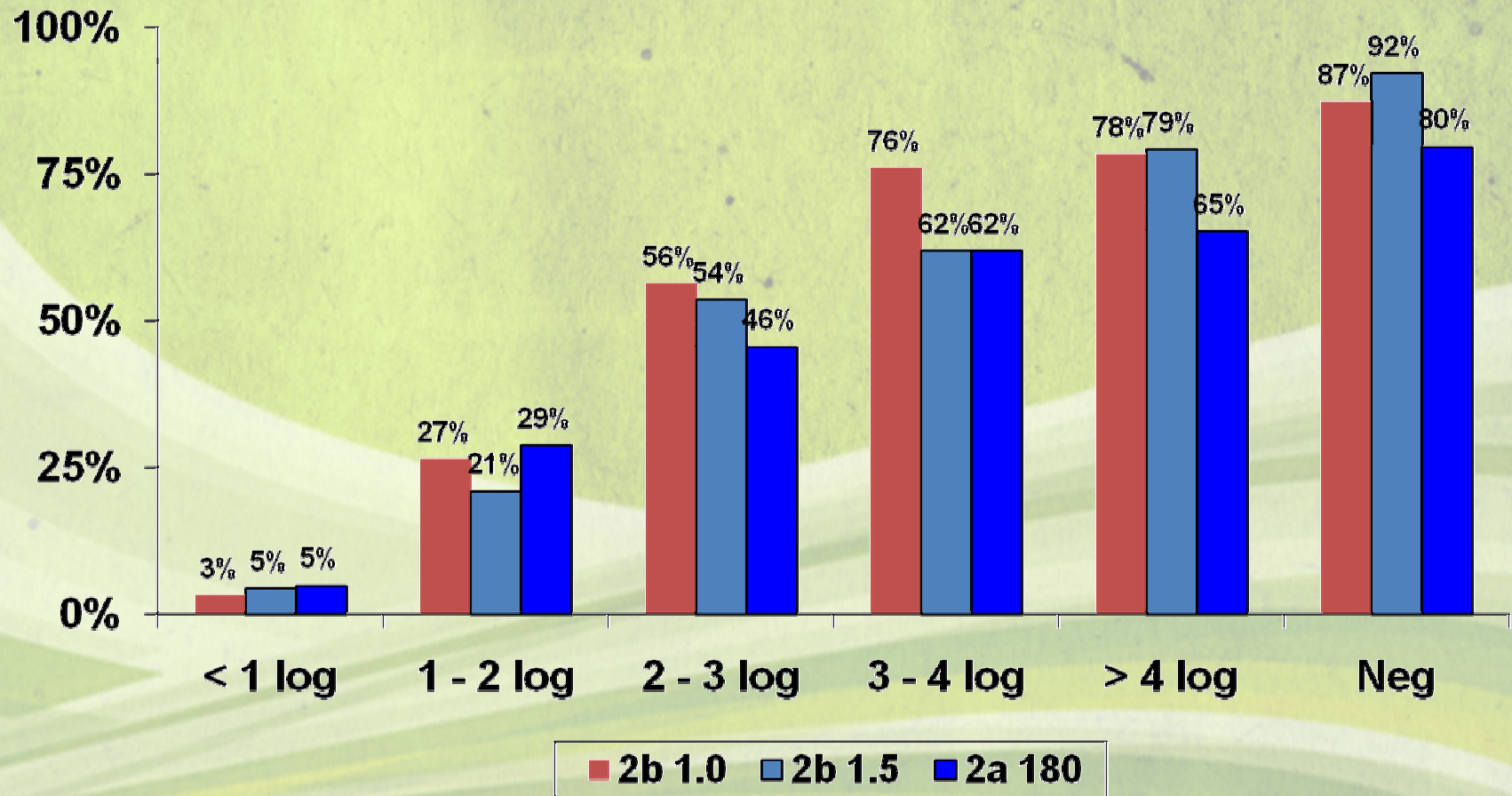
McHutchinson JG, et al, N Engl J Med 1998. Bronowicki JP, et al, Gastroenterology 2005. Bronowicki JP, et al, Gastroenterology 2006.

Probabilidad de alcanzar RVS según la precocidad en conseguir negativizar el ARN VHC



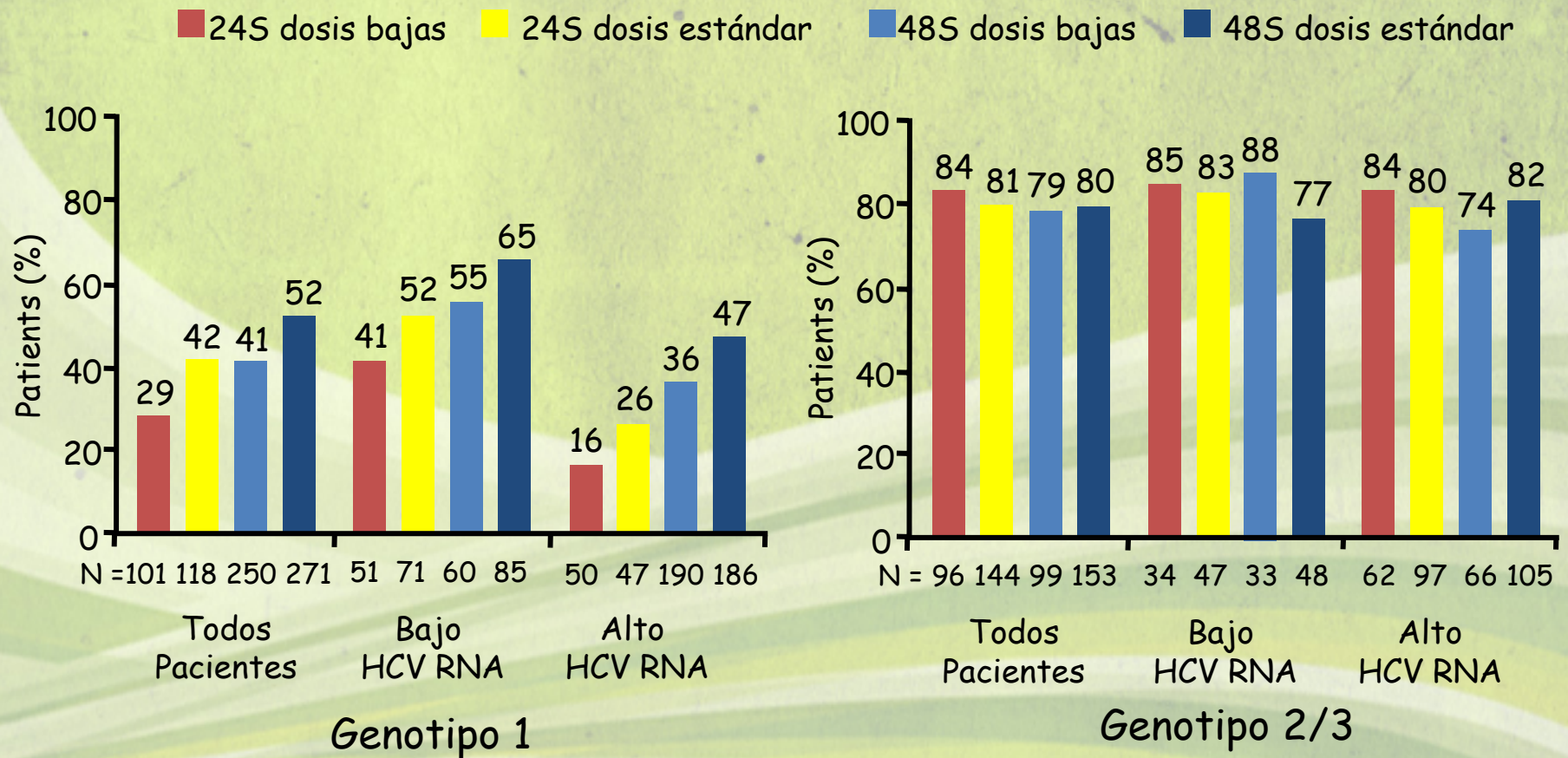
Sulkowski M et al. Ideal study. EASL 2008. Abstract 991

Probabilidad de alcanzar RVS según la magnitud del descenso del ARN VHC a la semana 4



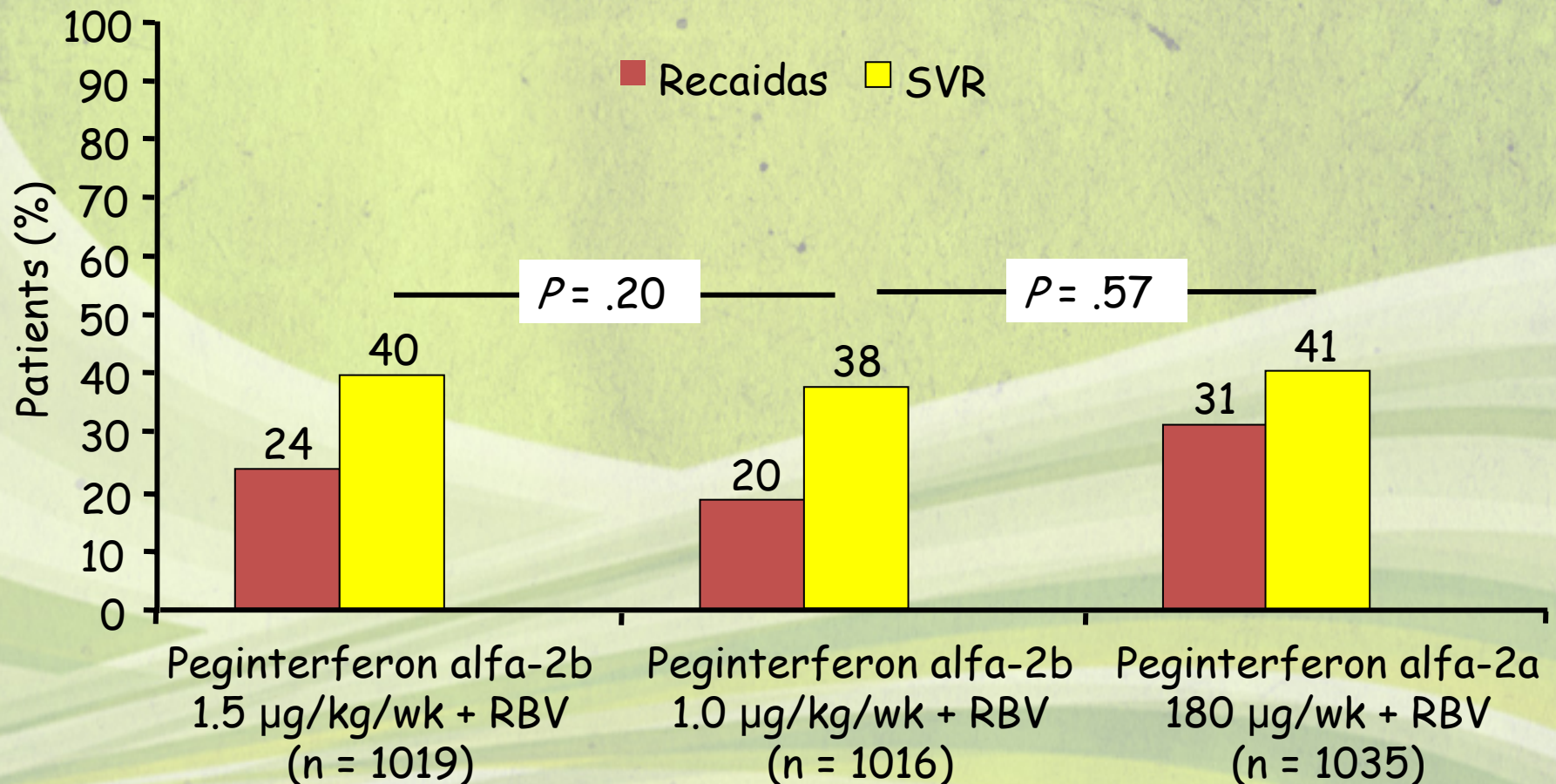
Sulkowski M et al. Ideal study. EASL 2008. Abstract 991

RVS según duración del tratamiento, dosis de RB, genotipo VHC y ARN VHC basal



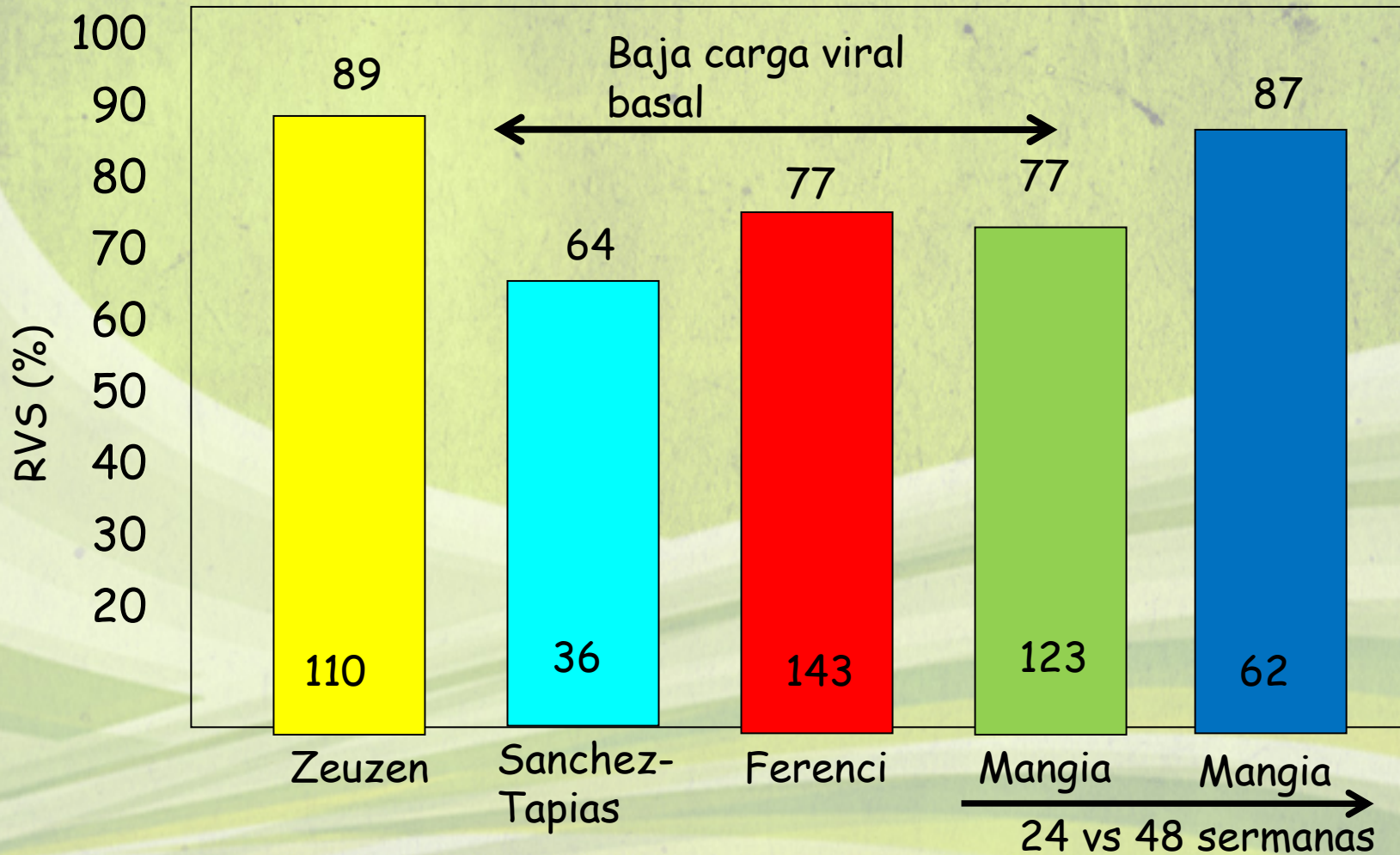
Hadziyannis SJ, et al. Ann Intern Med. 2004;140:346-355.

RVS y recaídas en pacientes Genotipo 1. Estudio Ideal (ITT)



McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 2009

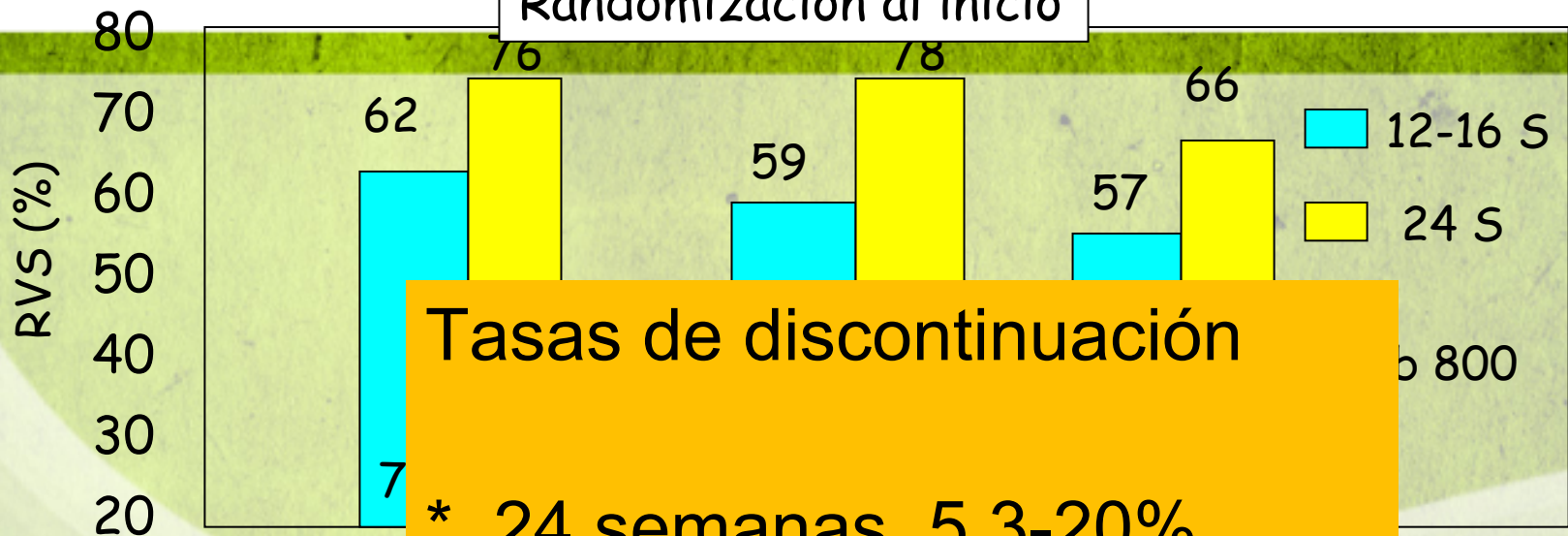
RVS en genotipo 1 en pacientes con RVR tratados 24 semanas



Zeuzen J Hepatol 2006. Sanchez-Tapias. Gastroenterol Randomización RVR 2006, . Ferenci Gastronterol 2009 Mangia Hepatol 2008

RVS en Genotipos 2 y 3

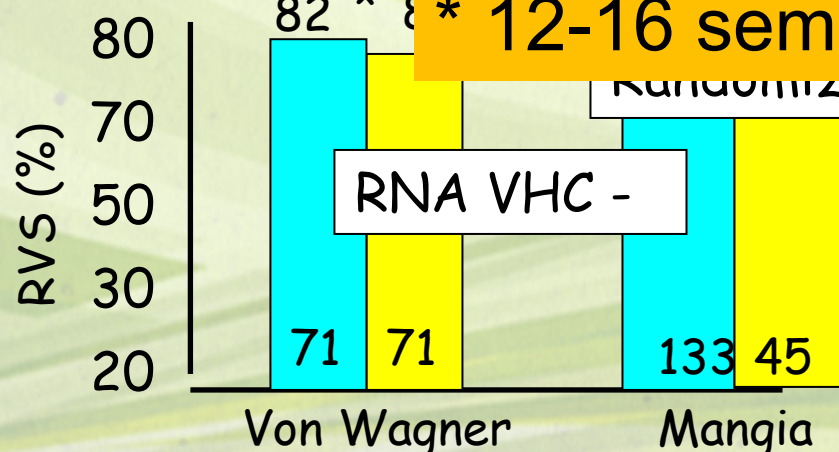
Randomización al inicio



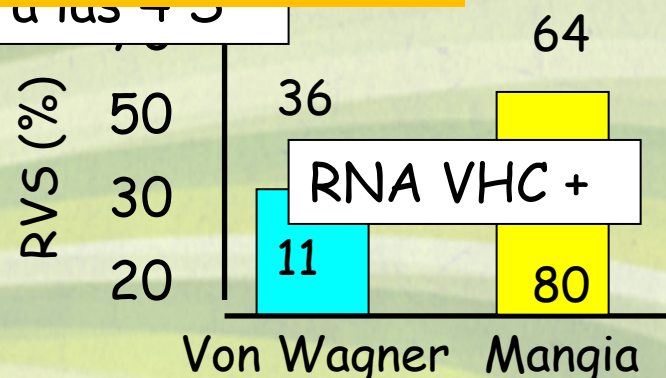
Tasas de discontinuación

* 24 semanas 5,3-20%

* 12-16 semanas 0,7-5,6%



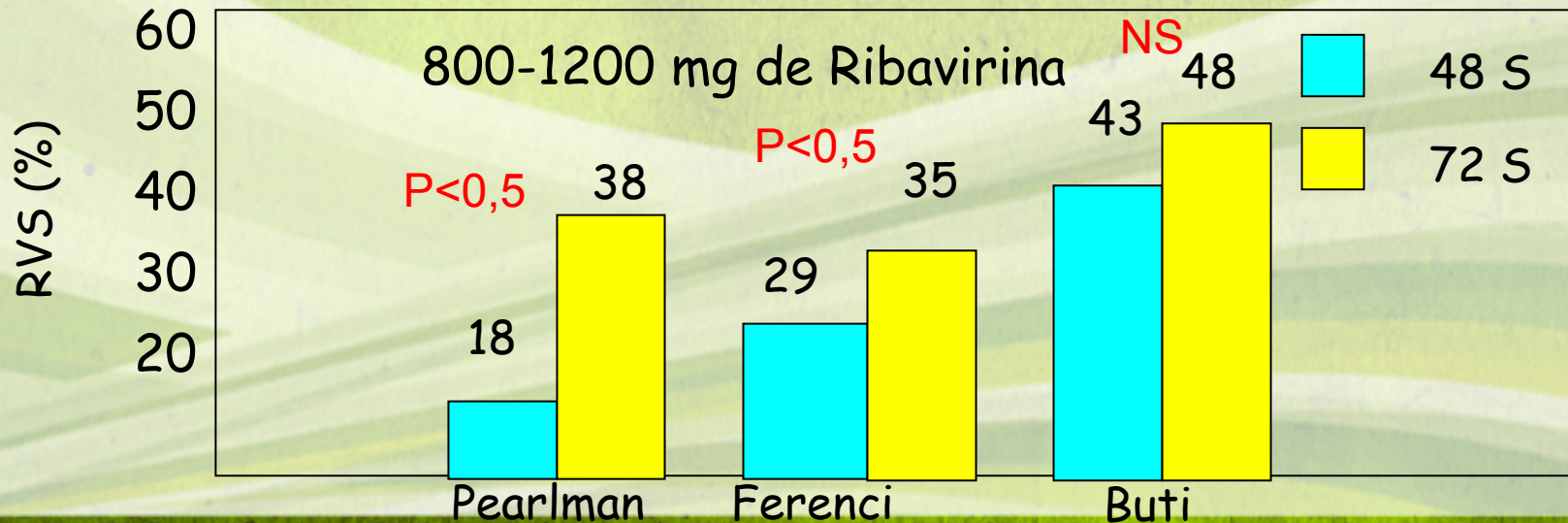
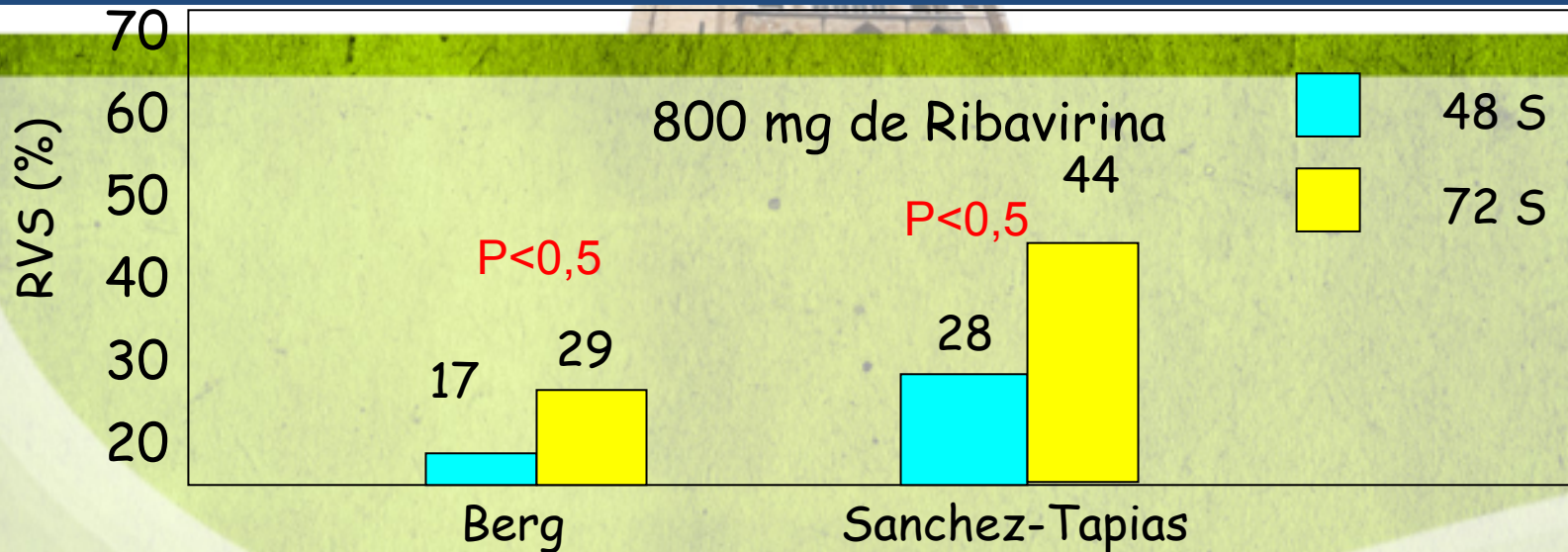
RNA VHC -



RNA VHC +

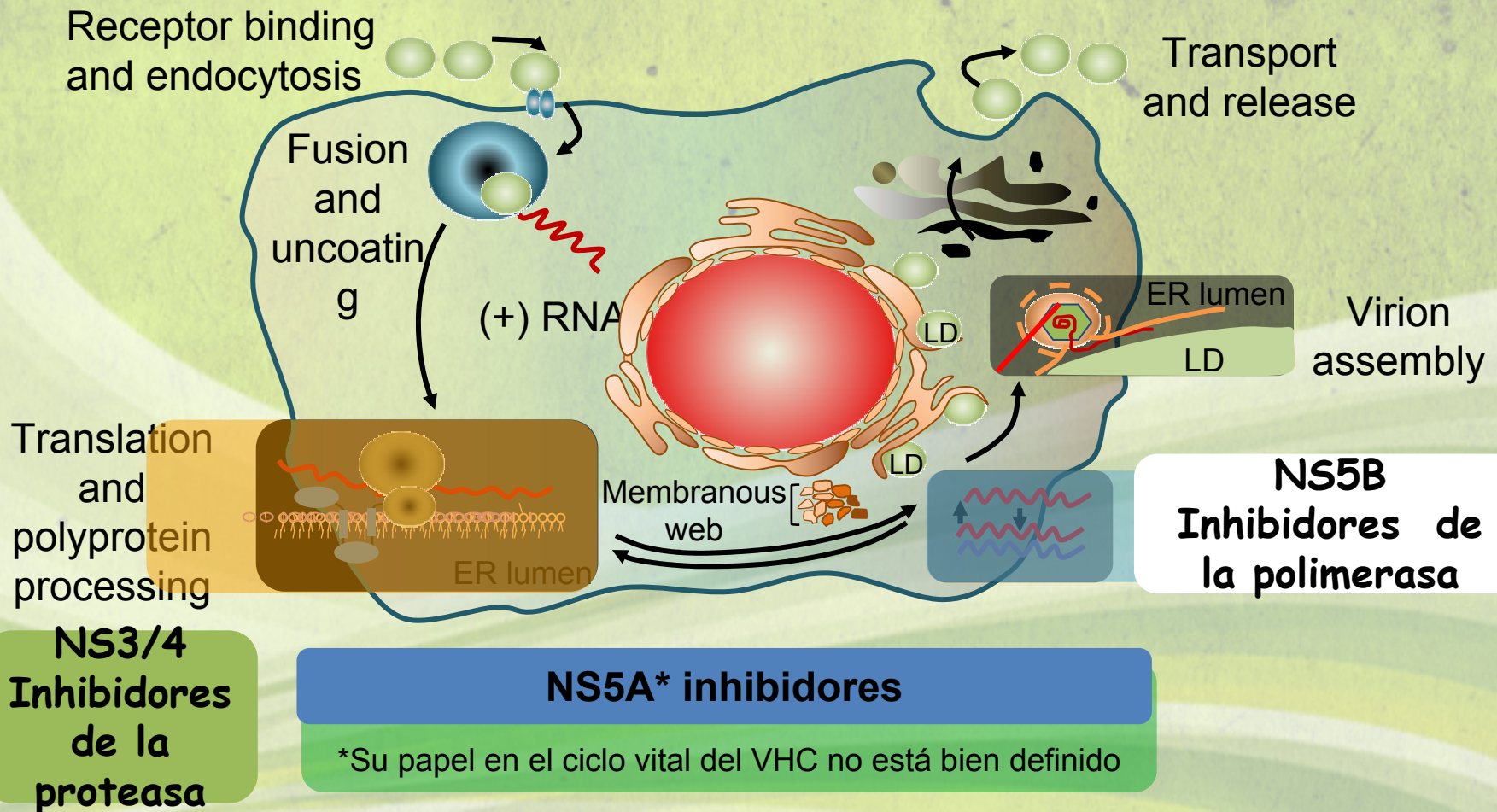
Shifmann N Engl J Med 2007. Lagging Hepatol 2008. Manns EASL 2009. Von Wagner Gastrop 2005. Mangia N Engl J Med 2005.

RVS en respondedores lentos



Berg Gastroenter 2006. Sanchez-Tapias . Gastroenterol 2006, Pearlman Hepatol 2007. Ferenci Gastronterol 2010. Buti EASL 2009

Otras aproximaciones terapéuticas. STAT-C



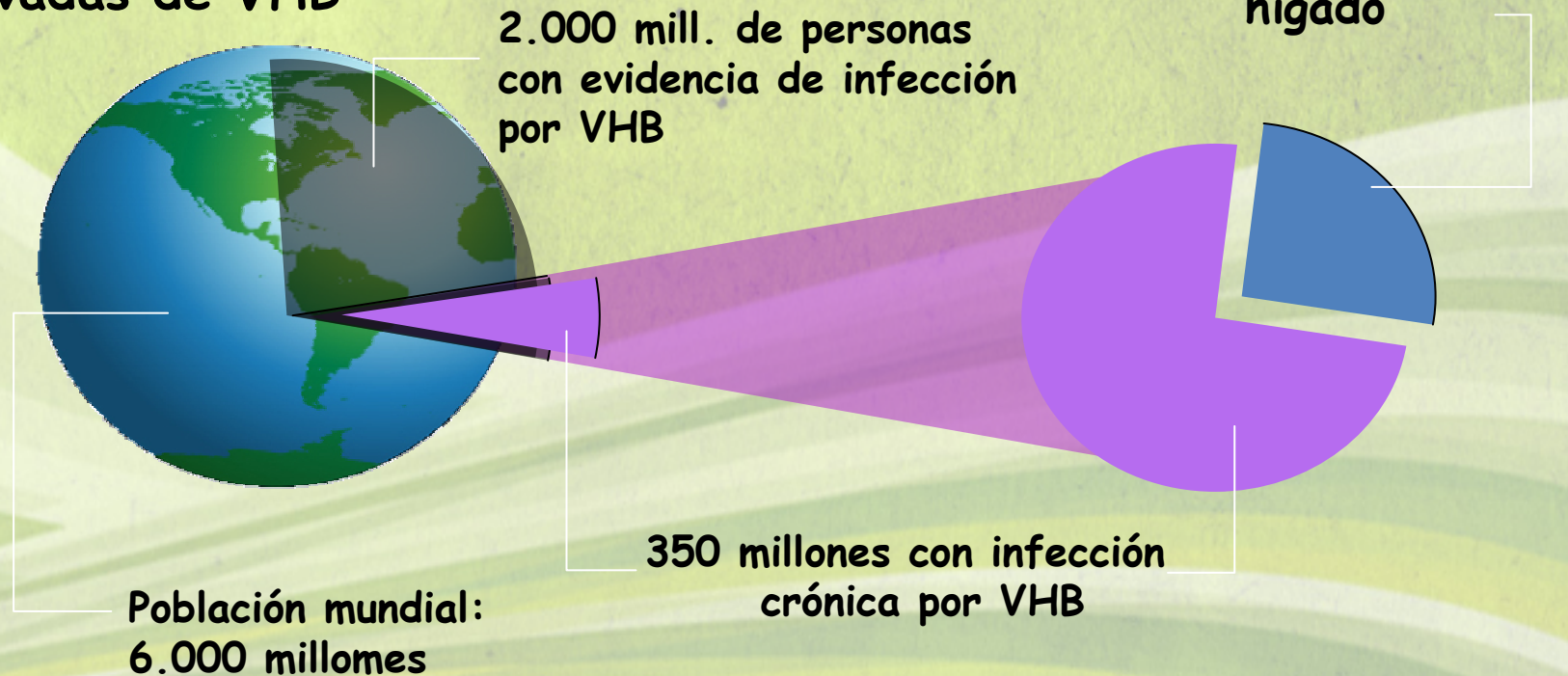
Adaptado de Manns MP, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:991-1000.

Agentes STAT-C en desarrollo en ensayos de combinación con el tratamiento estándar

Inhibidores VHC	Fármaco	Fase
Inhibidores proteasa NS3/4A		
	▪ Telaprevir	III
	▪ Boceprevir	III
	▪ MK-7009	II
	▪ Narlaprevir (SCH 900518)	II
	▪ BI 201335	II
	▪ TMC435	II
	▪ R7227 (ITMN-191)	II
Inhibidores polimerasa NS5B		
▪ Análogos Nucleos(t)idos	▪ R7128 (RO5024048)	II
	▪ IDX184	II
▪ No nucleos(t)idos	▪ Filibuvir (PF-00868554)	II
	▪ ANA598	II
	▪ GS 9190	II
	▪ ABT-333	II
Inhibidores NS5A		
	▪ BMS-790052	II

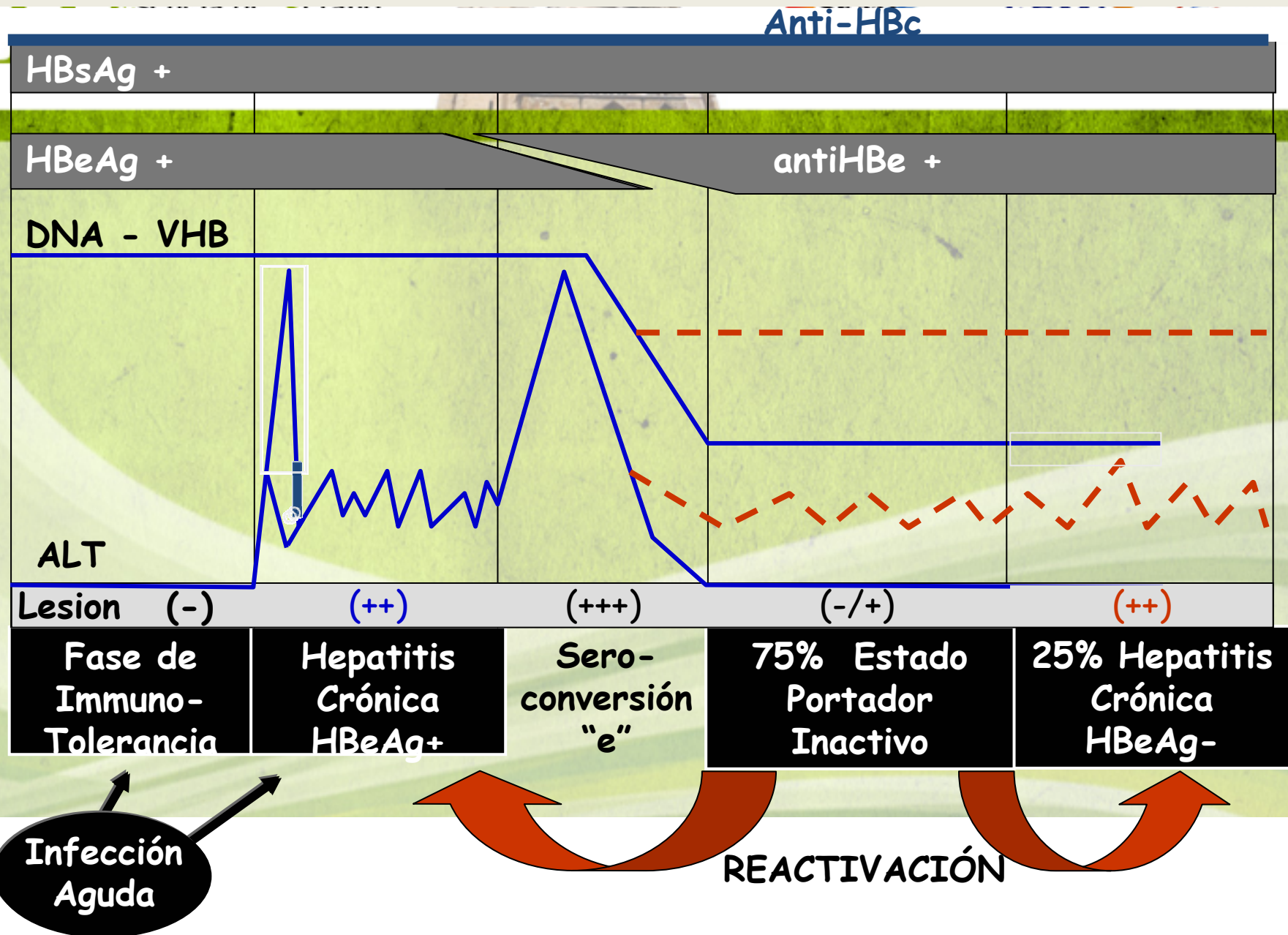
2.000 millones de personas infectadas por el VHB en todo el mundo

- Casi la mitad de la población mundial vive en áreas con prevalencias elevadas de VHB¹

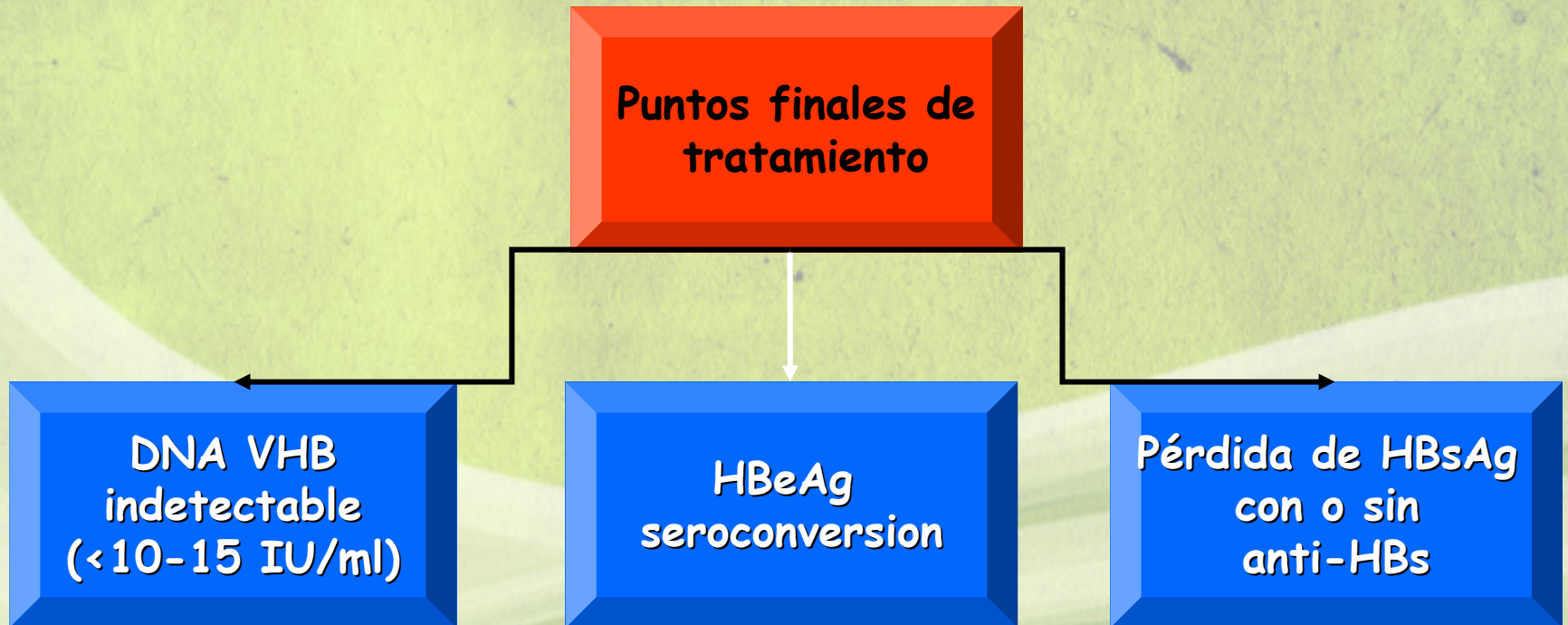


1. Adaptado de Lavanchy D. *J Viral Hepatitis* 2004;11:97-107.

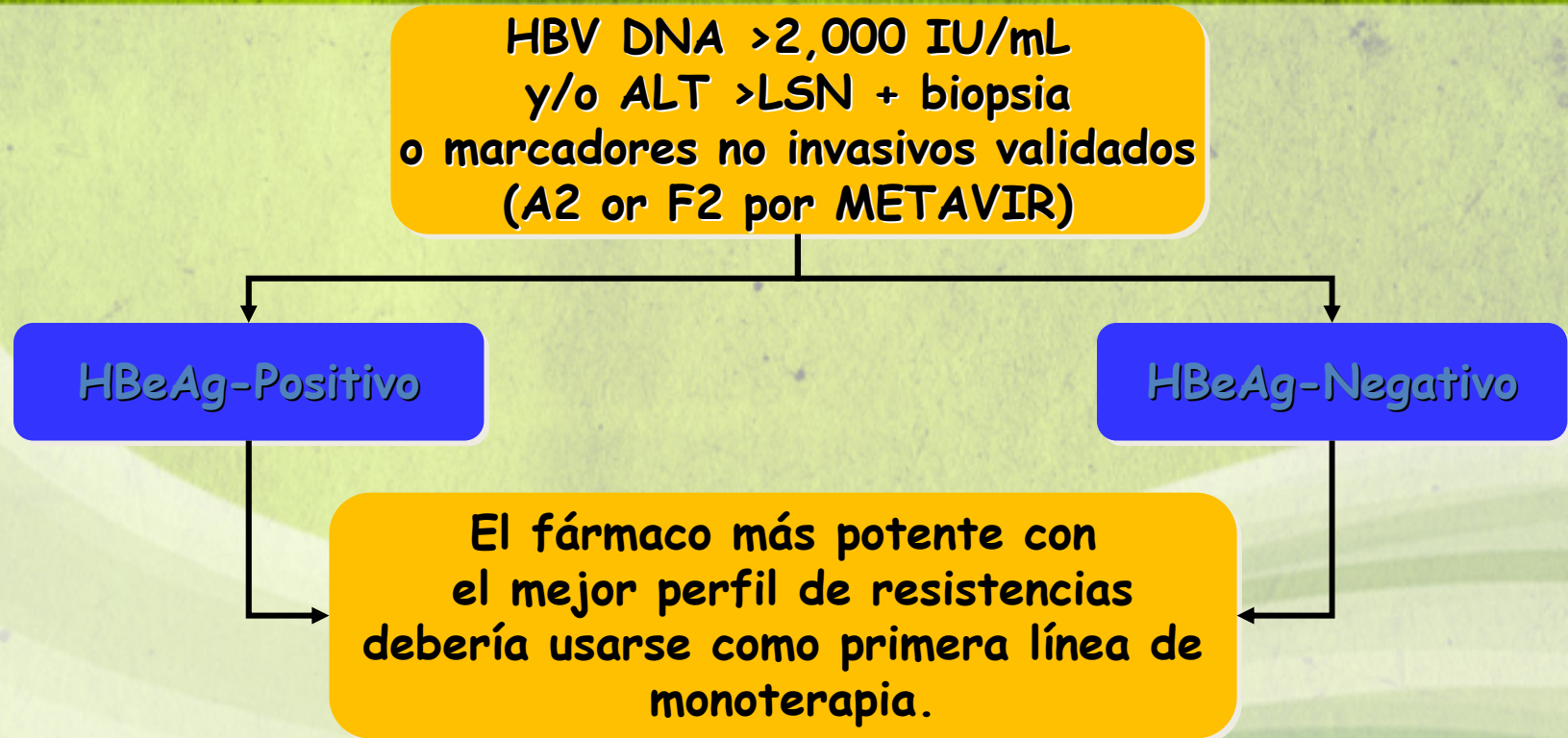
Historia Natural de la Infección Crónica-VHB



Objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica VHB



Indicacion de primera línea de tratamiento Algoritmo

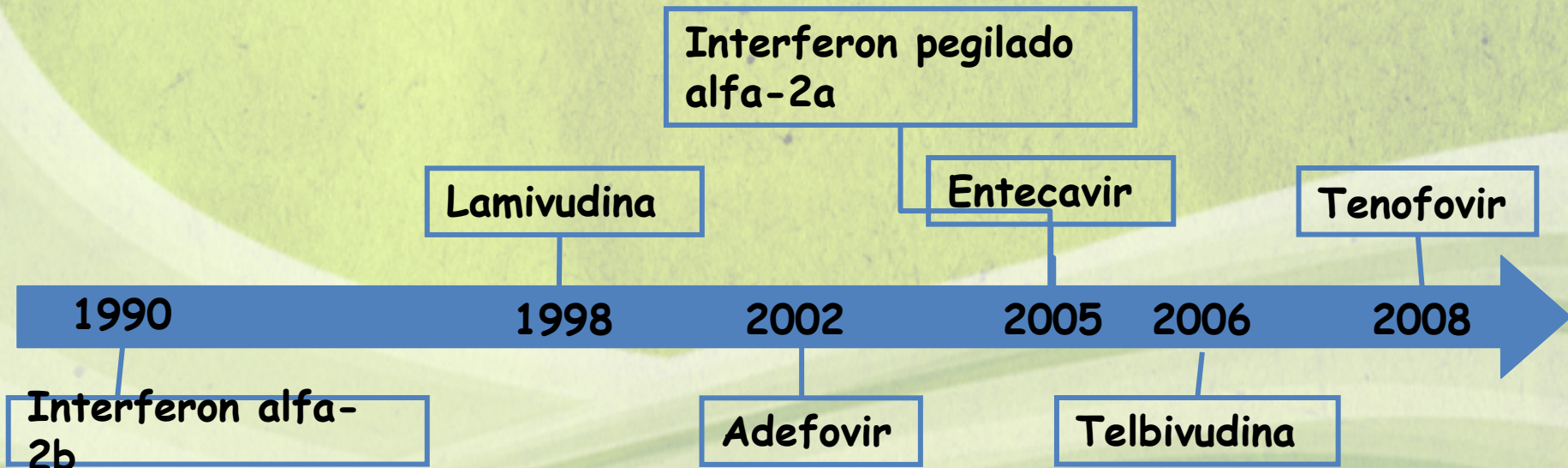


Las indicaciones para el tratamiento deben tener en cuenta la edad, estado de salud, y la disponibilidad de los agentes antivirales en cada país.

Estrategias de tratamiento



Tratamientos aprobados para la hepatitis B a través del tiempo



Factores que influyen en la elección de Peginterferón o un agente oral

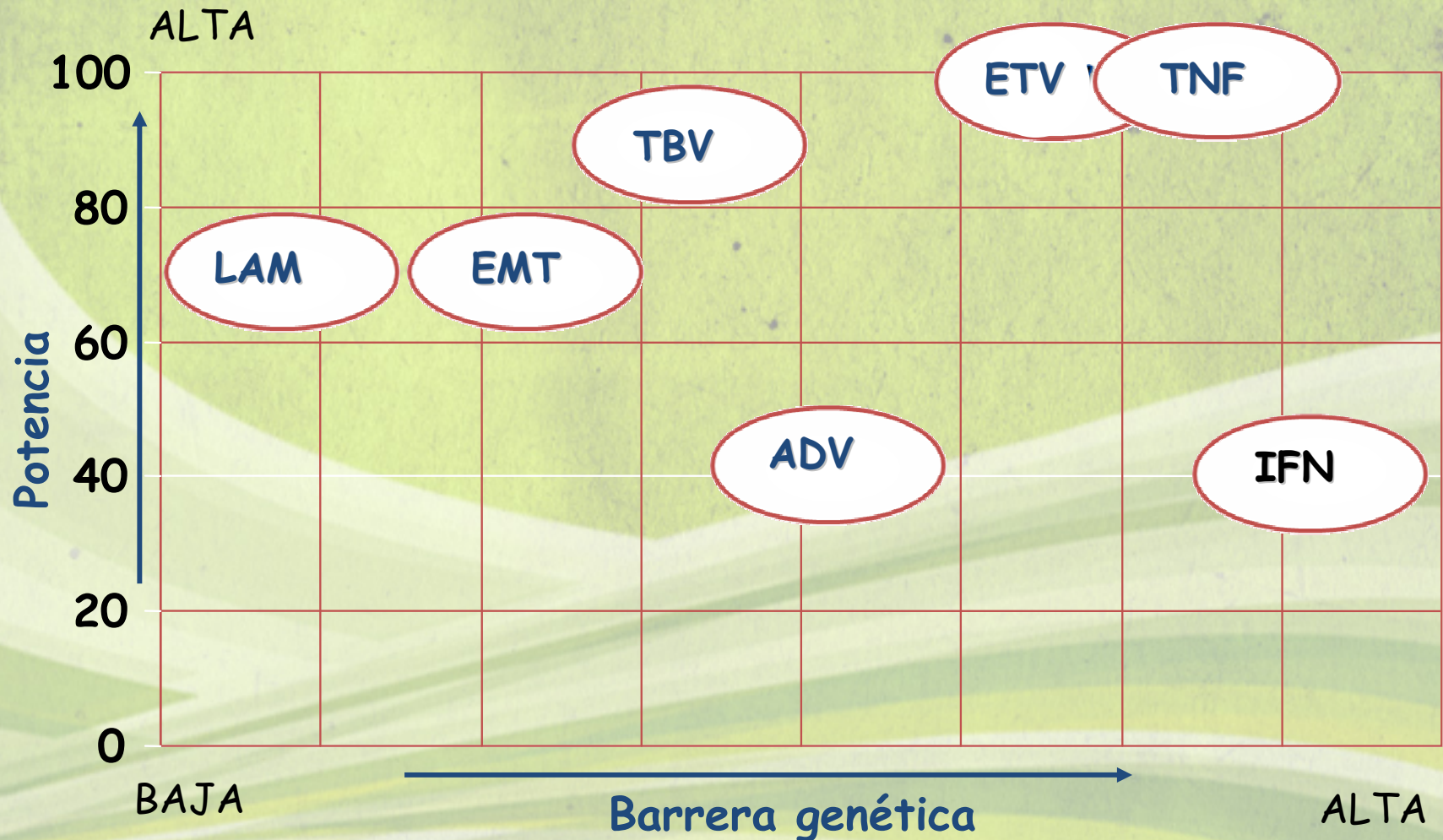
Elección de Peginterferon

- Genotipo A y B
- Bajos niveles de DNA
- Altos valores de GPT
- Edad Joven
- Deseos de fijar una duración del tratamiento e impedir resistencias

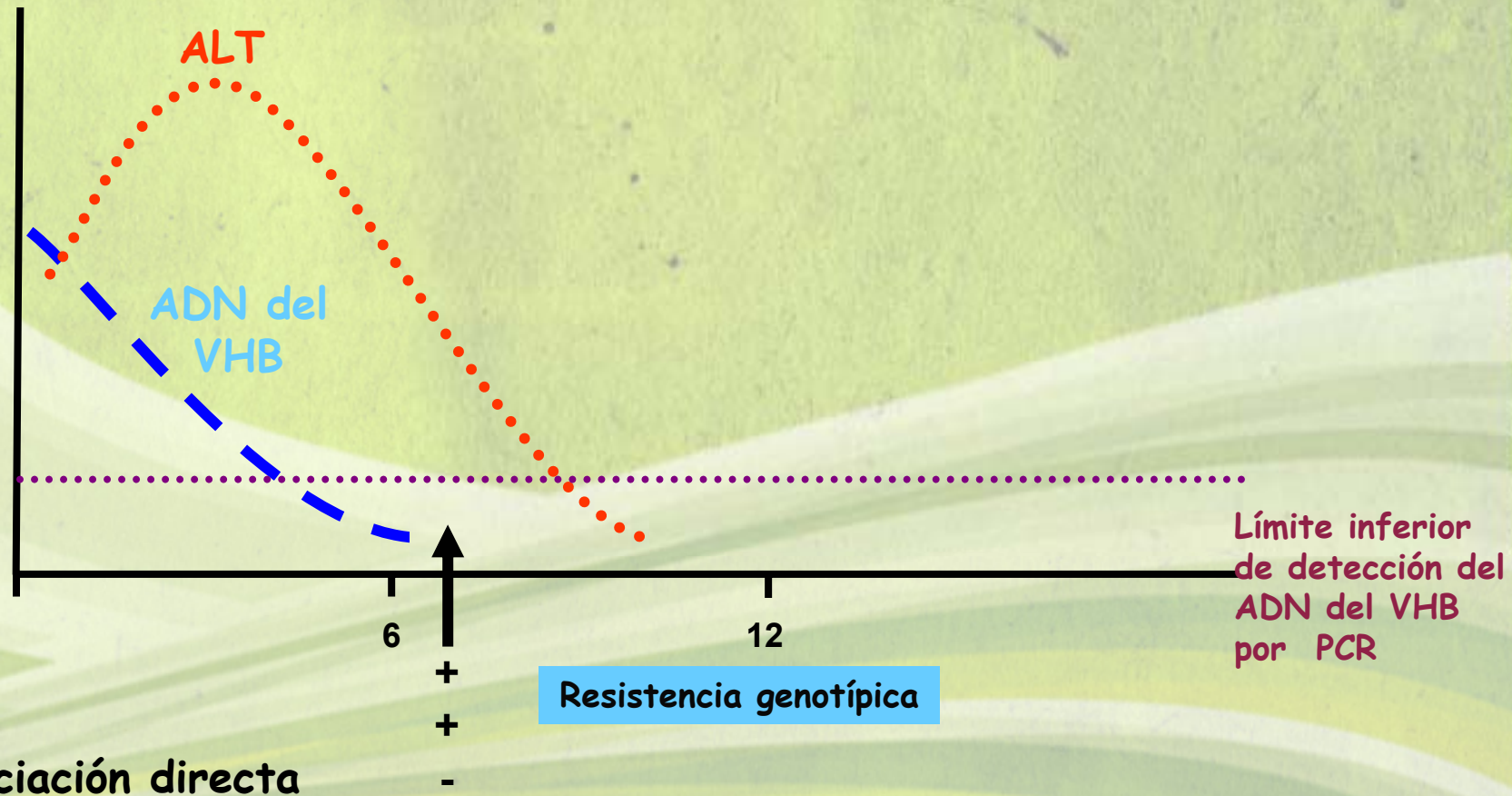
Elección de un Agente oral

- Todos los genotipos
- Todos los niveles de DNA
- Cualquier nivel de GPT
- Tolerabilidad y seguridad
- Probabilidad de generar resistencias

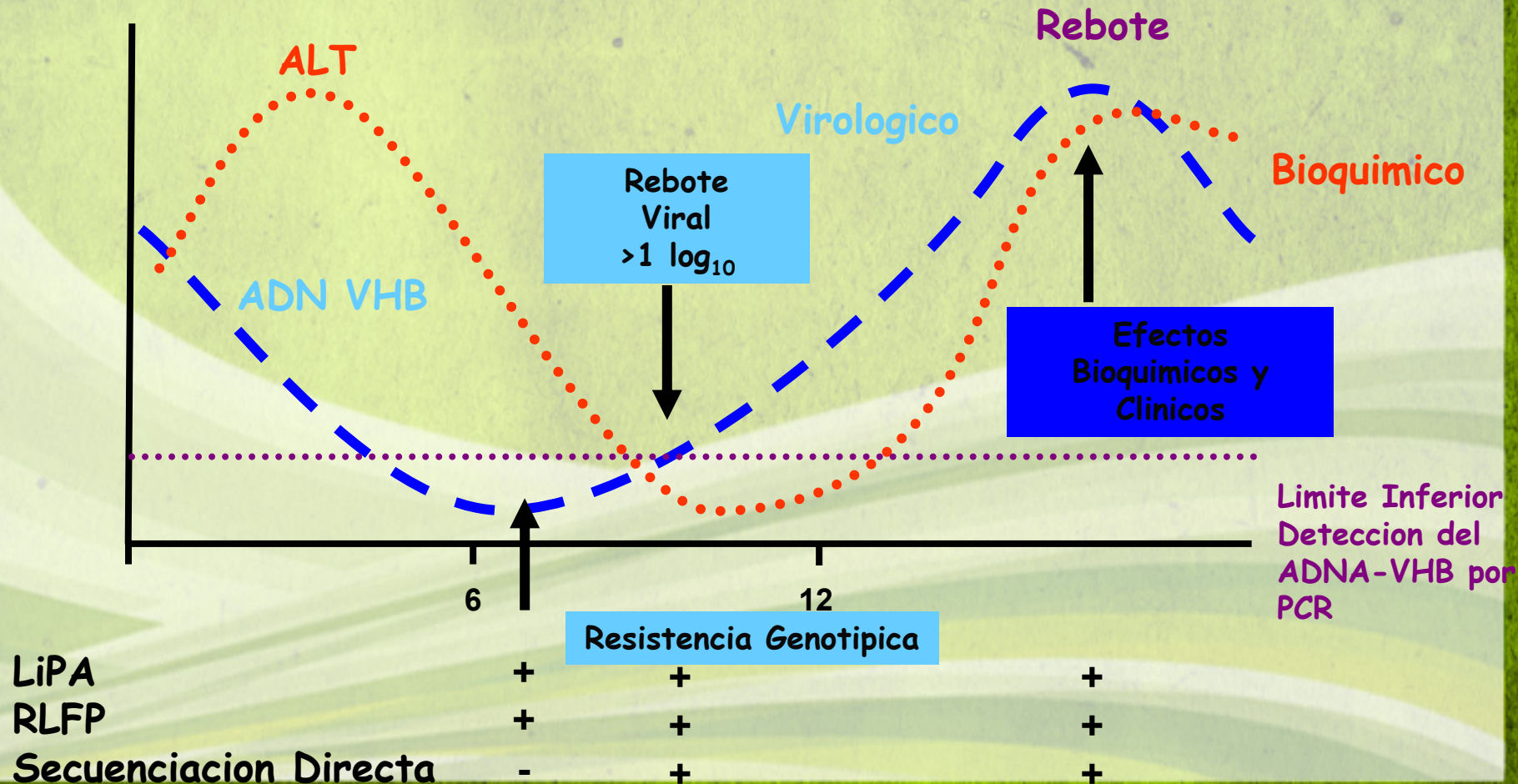
Fármacos para el tratamiento de la hepatitis B



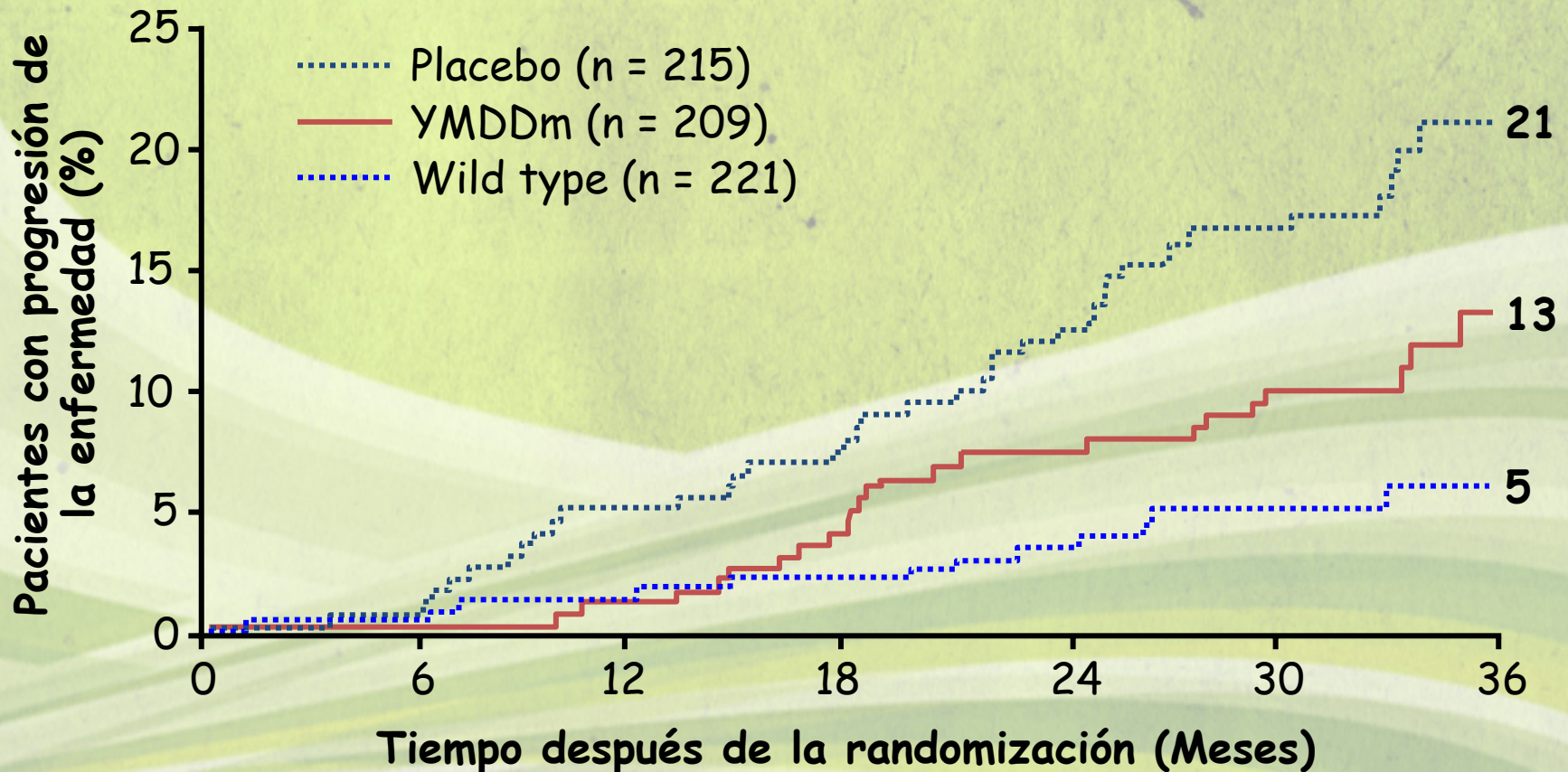
La resistencia genotípica precede a la reactivación bioquímica y clínica



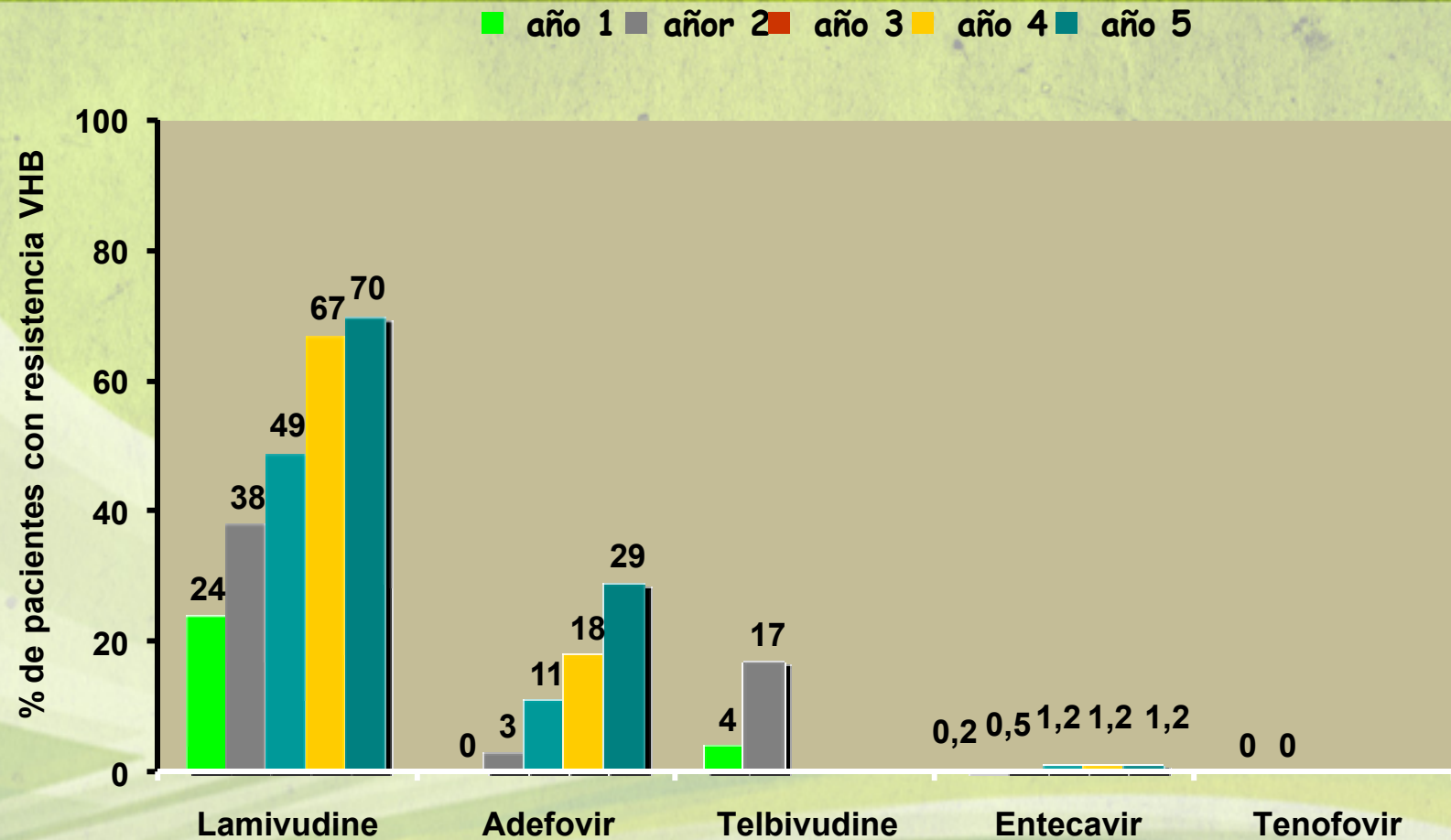
La resistencia genotípica precede a la reactivación bioquímica y clínica



La resistencia a la Lamivudina se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad hepática



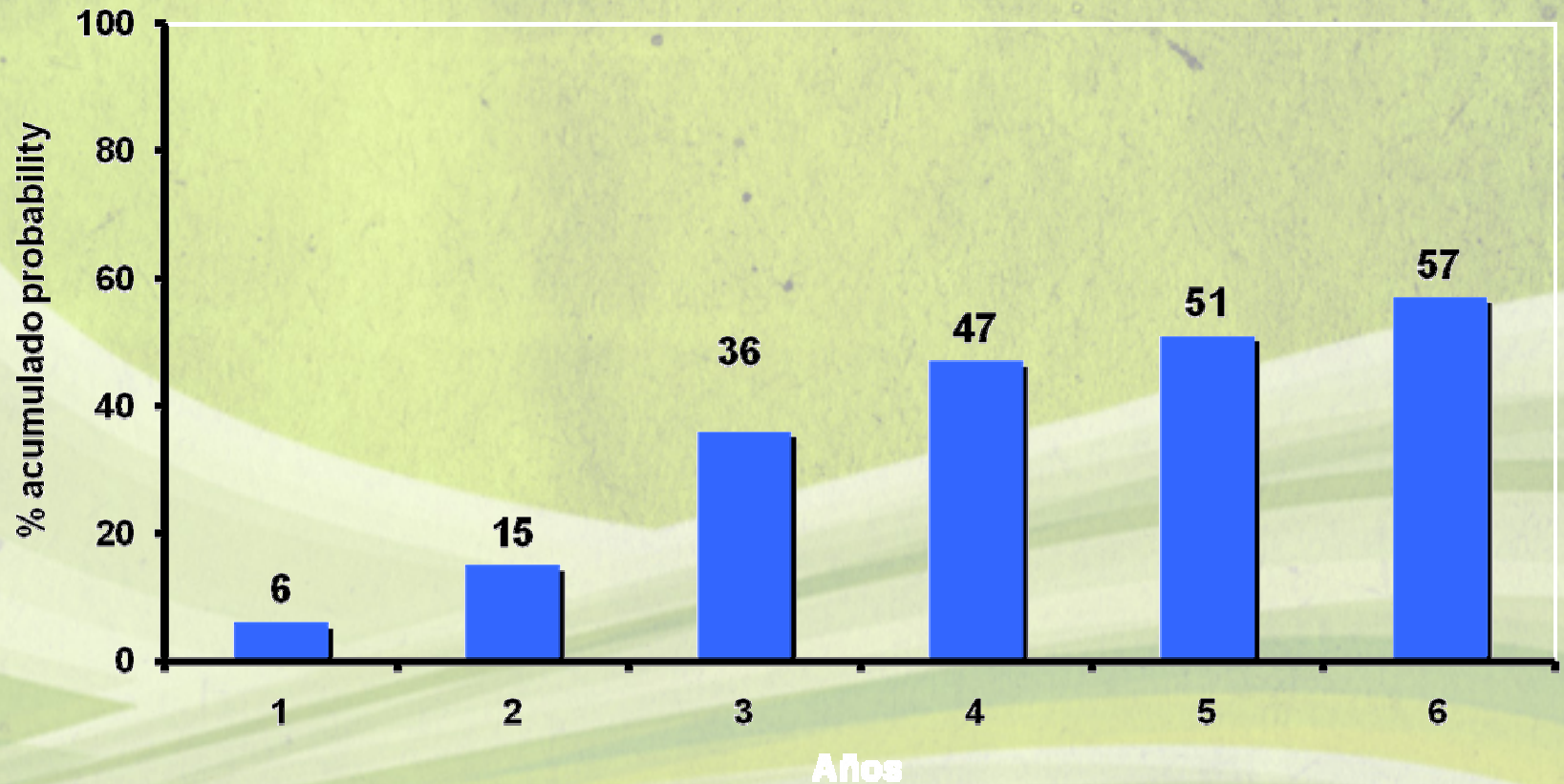
Incidencia acumulada de resistencia VHB en ensayos de registro en pacientes NUC-Naïve



Estos ensayos utilizan diferentes ensayos para DNA HBV DNA y no existen comparaciones directas.

EASL guidelines. Journal of Hepatology 2009;50: 227-242.

Probabilidad acumulada de resistencia a Entecavir a lo largo de 6 años en una cohorte de pacientes eAg-Positivo y eAg-Negativo resistentes a Lamivudina



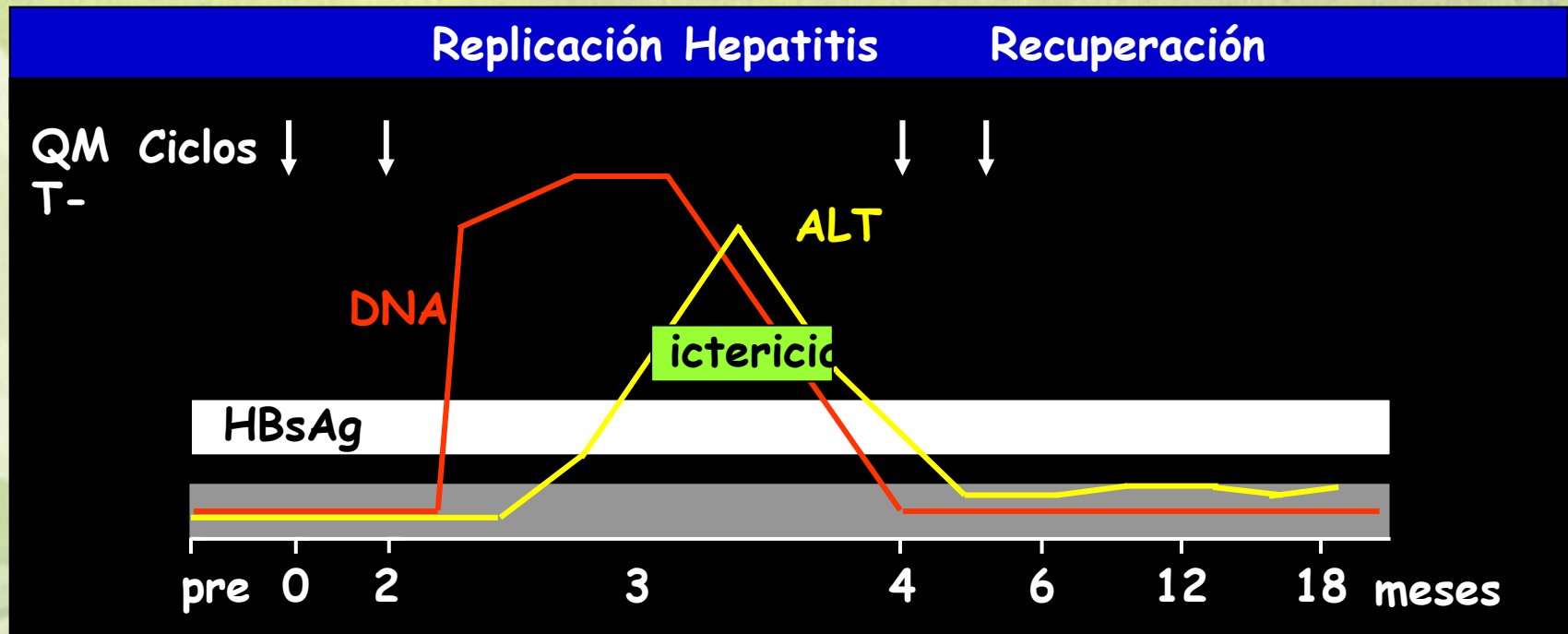
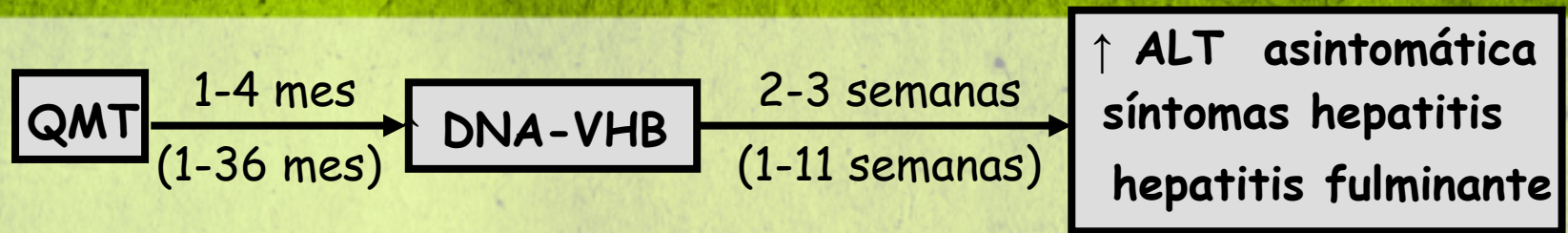
■ Basal, N=187 → Año 6, N=29

Resistencias Cruzadas

	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Tipo salvaje	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Verde = sensible Rojo = resistente Naranja = susceptibilidad reducida

Reactivación de Hepatitis B: CLÍNICA



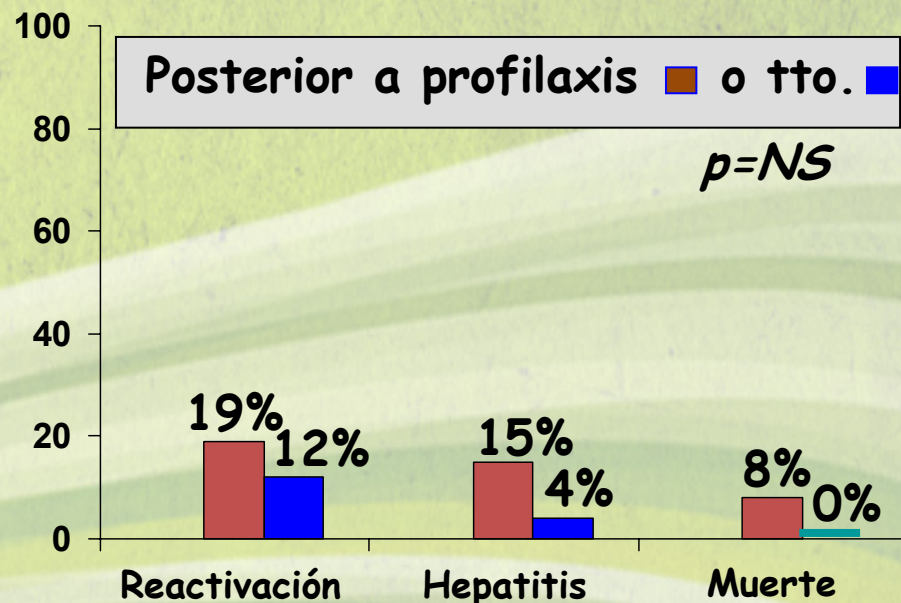
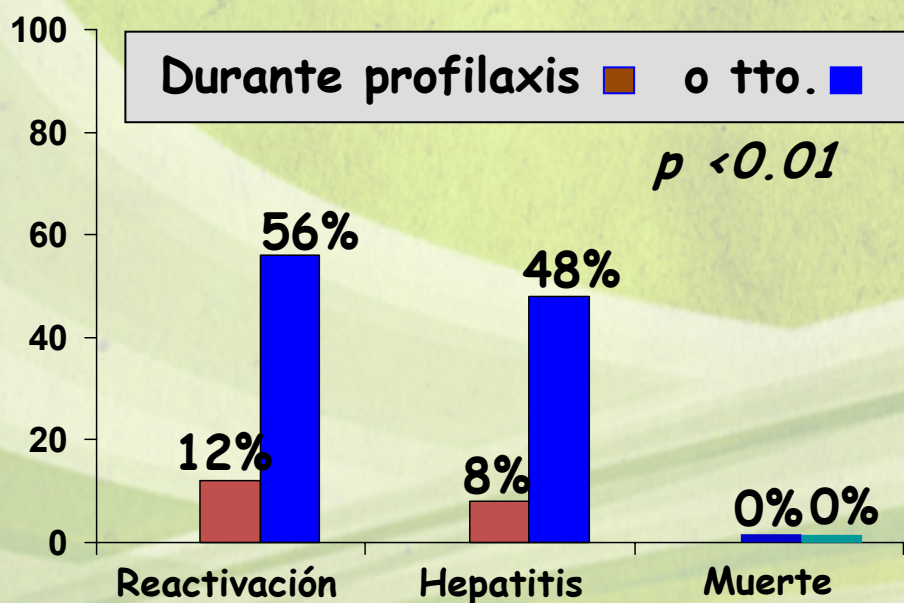
Lau et al, Gastroenterology 2003; Lalazar et al, Br J Haematol 2007; Hoofnagle JH, Hepatology 2009

Reactivación-VHB - Profilaxis

Prospectivo y controlado: profilaxis-LAM vs. tratamiento-LAM en 51 ptes con HBsAg (+) y QMT por linfoma no Hodgkin (Taiwan)

Reactivación: $\uparrow$ DNA-VHB $\times 10$ veces (1 Log_{10}); **Hepatitis:** $\uparrow$ ALT $\times 3$ veces

Profilaxis-LAM: desde 2 semanas antes hasta 2 meses después de QMT



Reactivación de la Hepatitis B: Guía Clínica EASL

- Determinar HBsAg y anti-HBc antes de quimioterapia o terapia inmunosupresora
- Vacunación VHB en pacientes seronegativos
- En individuos HBsAg-positivo
 - Tratamiento oral profiláctico mantenido 12 meses después de terminar el tratamiento
 - ETV o TDF en la mayoría de los pacientes, particularmente cuando hay alta carga DNA VHB
 - LAM puede utilizarse en pacientes con baja carga DNA VHB, bajo riesgo de resistencia
- En individuos HBsAg-negativo, anti-HBc positivo, DNA VHB indetectable
- Monitorizar ALT y DNA VHB
 - Tratar con terapia oral cuando haya reactivación VHB antes de la elevación de transaminasas

SUMARIO HEPATITIS C

- El tratamiento estándar para la hepatitis C es Interferón Pegilado y Ribavirina durante 24 semanas (genotipos 2 y 3) y durante 48 semanas (genotipo 1).
 - Es esencial la dosis ajustada al peso de la Ribavirina
 - Una dosis baja de Interferón Pegilado es segura y una buena opción para pacientes con mala tolerancia.
- El tratamiento puede ser individualizado.
 - Acortando la duración del tratamiento en pacientes jóvenes con baja carga viral y RVR.
 - Alargando el tratamiento a pacientes jóvenes con buena adherencia y respuesta viral lenta.
 - Es posible suspender el tratamiento a la semana 4 si no desciende la carga viral 1 log y existe mala tolerancia.
- Finalmente, lo que hemos aprendido con el tratamiento estándar será muy importante cuando lleguen los nuevos agentes antivirales directos.

SUMARIO HEPATITIS B

- Solo tratar a los pacientes que lo necesiten
- Reflexionar sobre la estrategia más adecuada
- Asegurar la adherencia al tratamiento
- Utilizar los mejores antivirales
 - Fuerte potencia en la inhibición de la replicación viral
 - Alta barrera a la resistencia
 - Perfiles de resistencia cruzada complementarios
- Monitorizar de forma estrecha la respuesta para la detección precoz de resistencias