

Nuevas estrategias terapéuticas para la hepatitis C y B en pacientes con enfermedad renal

Manuel Romero-Gómez, Reyes Aparcero, Emilio Suárez, Blanca Figueruela

Unidad de Gestión Médico Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. Hospital Universitario de Valme. Universidad de Sevilla

Nefrología Sup Ext 2013;4(3):45-8

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2013.Apr.12080

RESUMEN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) constituyen uno de los grupos de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y por el virus de la hepatitis C (VHC), y esta se asocia a una supervivencia disminuida después del trasplante renal y mayor frecuencia de retrasplante. La infección por VHB lleva al desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular y en los pacientes en diálisis la esperanza de vida es menor. La infección crónica por el VHC es la hepatopatía crónica más frecuente en pacientes con IRC y es responsable de un incremento de morbilidad y mortalidad. Las indicaciones de tratamiento antiviral en pacientes con VHB son las mismas que en inmunocompetentes. El tratamiento se hará con análogos de los nucleós(t)idos, ya que no se recomienda el tratamiento con interferón. Los análogos pueden producir daño renal agudo y daño tubular renal a largo plazo. Aunque no se han utilizado en la IRC y en pacientes en hemodiálisis, entecavir debería usarse en primera línea, aunque tenofovir podría ser seguro en pacientes con resistencia previa a lamivudina. El tratamiento de la hepatitis C es el interferón pegilado y la ribavirina, pero peginterferón no se utiliza en pacientes trasplantados y se usa a dosis muy bajas la ribavirina en hemodiálisis. La triple terapia con inhibidores de la proteasa está indicada en genotipo 1 e IRC utilizando dosis bajas de ribavirina, tanto antes como tras el trasplante hepático y renal, ajustando la dosis de la terapia inmunosupresora. Tanto en el caso del telaprevir como del boceprevir, no está indicado reducir la dosis del fármaco independientemente del grado de IRC, dado el riesgo de emergencia de resistencias.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) constituyen uno de los grupos de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y por el virus de la hepatitis C (VHC), que habitualmente se adquieren por contagio nosocomial a través de la exposición a sangre y hemoderivados en pacientes en hemodiálisis. La probabilidad de desarrollar hepatitis crónica en estos pacientes también es mayor una vez expuestos a la infección por VHB (30 % frente a 10-20 % en pacientes no urémicos). Por último, la infección crónica por VHB en pacientes con IRC se asocia con una supervivencia disminuida después del trasplante renal, con mayor frecuencia de retrasplante¹. Actualmente, con los programas de cuidados y prevención en pacientes en hemodiálisis, la prevalencia de infección por VHB ha disminuido y no excede del 10 % en los países occidentales. Se recomienda la vacunación del VHB en todos los pacientes con enfermedad renal terminal, aunque la respuesta a la vacuna es pobre comparada

con la de la población general². La historia natural de la infección por VHB en la población en diálisis está aún pobremente caracterizada, en parte porque el VHB progresa de forma lenta y se requieren seguimientos a largo plazo para evaluar las complicaciones, como el desarrollo de cirrosis y la aparición de carcinoma hepatocelular (CHC), y en los pacientes en diálisis la esperanza de vida es menor que la esperada en la población normal por la presencia de comorbilidades asociadas, sobre todo en pacientes con edad más avanzada. Factores adicionales que hacen difícil evaluar la infección por VHB en los pacientes con IRC son que la expresión bioquímica y clínica es baja y hay información limitada de los estudios histológicos de biopsias hepáticas. A diferencia de los pacientes sin alteración de la función renal, los valores de transaminasas tienden a ser normales o muy bajos, así como los niveles de ADN-VHB, pese a que estos pacientes tienen una inmunidad reducida. Una explicación posible puede estar relacionada tanto con la respuesta inflamatoria alterada en la IRC como con el posible aclaramiento del ADN-VHB por la hemodiálisis. Raramente se desarrollan síntomas de hepatitis³.

La infección crónica por el VHC es la hepatopatía crónica más frecuente en pacientes con IRC y es responsable del

Correspondencia: Manuel Romero Gómez

Unidad de Gestión Médico Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd.

Hospital Universitario de Valme. Universidad de Sevilla. Sevilla. mromerogomez@us.es

incremento de morbilidad y mortalidad, tanto antes como después del trasplante renal⁴. La hepatitis C es un factor de riesgo independiente para la aparición de proteinuria, aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones en el posttrasplante renal como diabetes, glomerulonefritis *de novo* o nefropatía crónica del injerto, así como de empeorar la enfermedad hepática y de provocar un mayor número de infecciones⁵. El estado de inmunosupresión tras el trasplante renal favorece la reactivación del virus y condiciona la supervivencia del injerto⁶. Por tanto, habría que considerar que la erradicación viral puede favorecer una mejor evolución tras el trasplante renal.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B EN LA INSUFICIENCIA RENAL

El objetivo más ambicioso del tratamiento es conseguir la pérdida persistente del HBsAg, con o sin desarrollo de anti-HBs. Ello comporta la remisión de la actividad de la enfermedad y la mejoría del pronóstico a largo plazo. Este objetivo es muy difícil de conseguir en pacientes inmunocompetentes y más aún en pacientes inmunodeprimidos. Una meta más realista es conseguir una supresión permanente de la replicación viral durante el tratamiento para reducir la inflamación hepática y evitar la progresión de la enfermedad previniendo el desarrollo de cirrosis, descompensaciones de esta y CHC⁷. Las indicaciones de tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis B son las mismas que las establecidas en el tratamiento de los pacientes inmunocompetentes⁸. Se recomienda que todos los pacientes en diálisis con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) persistente sean evaluados para tratamiento antiviral. Aquellos pacientes con niveles de ADN-VHB superiores a 2000 UI/ml y evidencia de lesión hepática, valorada por biopsia hepática o elastometría, son candidatos a tratamiento. En pacientes con IRC tanto el nivel de transaminasas como la replicación viral pueden ser inusualmente bajos en presencia de un daño hepático establecido. La decisión de tratar se basará en el balance riesgo-beneficio, incluyendo la expectativa de vida, la posibilidad de trasplante renal y el pronóstico de las comorbilidades. Aunque parece que el tratamiento de la hepatitis B es beneficioso, hasta el momento no se ha demostrado que modifique la historia natural de los pacientes con IRC. El tratamiento se hará con análogos de los nucleós(t)idos, que inhiben la ADN polimerasa, ya que no se recomienda el tratamiento con interferón (IFN) o interferón pegilado (pegIFN) por la escasa eficacia y los efectos secundarios⁹, tanto en fase de diálisis como tras el trasplante renal.

Lamivudina es un análogo de los nucleós(t)idos que se elimina por vía renal. Aunque la reducción de dosis permitiría una prescripción tolerable en pacientes con IRC, la aparición de mutaciones resistentes desaconseja su uso. En pacientes con IRC se comunicaron tasas de negativización del ADN-VHB del 56 %, aunque, al igual que en pacientes sin altera-

ción de la función renal, las resistencias aparecieron en casi el 40 % de los pacientes¹⁰.

Adefovir es un análogo de los nucleós(t)idos que, aunque se elimina por vía renal, ha demostrado su seguridad y eficacia en pacientes con inmunodeficiencia, incluidos pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana y antes y después del trasplante hepático. Se han descrito incrementos leves y reversibles de la creatinina. Debido a su eliminación renal hay que ajustar la dosis en pacientes con IRC prolongando los intervalos de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. En una serie de 12 pacientes con grado variable de insuficiencia renal postrasplante renal y hepatitis B con resistencias a LAM, se asoció adefovir, comunicándose una reducción del ADN-VHB en todos los pacientes, uno de seis pacientes perdió el HBeAg, aunque sin seroconversión a anti-HBe, y ninguno perdió el HBsAg. El fármaco fue aceptablemente tolerado, aunque se produjo disminución leve y asintomática del fósforo sérico en el 58,3 % de los pacientes¹¹.

El **entecavir**, un análogo de los nucleós(t)idos, ciclopentano, muestra una alta barrera genética con una probabilidad acumulada a los seis años de tratamiento del 1,2 %¹², mientras que la aparición de resistencias es frecuente en pacientes tratados previamente con LAM. El entecavir no ha sido estudiado en pacientes con IRC en hemodiálisis, pero hoy en día podría ser la elección de tratamiento en estos pacientes debido a su alta eficacia y buen perfil de seguridad renal.

Por último, disponemos de **tenofovir**, un análogo de los nucleós(t)idos que alcanza respuesta virológica (ADN-VHB indetectable en el 97 % de los antígeno E del virus de la hepatitis B (HBeAg) positivo y en el 99 % de los HBeAg negativo), la seroconversión a anti-HBe (40 %) y la pérdida del HBsAg (11 %), así como regresión de la cirrosis en el 74 % de los casos¹³. Se ha descrito una alteración leve de la función renal en pacientes tratados con tenofovir¹⁴. El 6 % de los pacientes en práctica clínica debieron abandonar el tratamiento o reducir la dosis de tenofovir debido a los acontecimientos adversos (de tipo renal en el 4 %)¹⁵. Los análogos de los nucleós(t)idos pueden producir daño renal agudo y daño tubular renal a largo plazo, por lo que deben ser utilizados con precaución en pacientes con IRC, en aquellos pacientes que toman medicación nefrotóxica, en personas mayores y en las que tienen un filtrado glomerular reducido. El tratamiento de estos pacientes requiere un ajuste de dosis por aclaramiento de creatinina. Aunque no se han utilizado en la IRC y en pacientes en hemodiálisis, tenofovir en dosis de 300 mg semanales podría ser seguro¹⁶, y cabe recomendar el uso de entecavir en pacientes sin resistencia previa a LAM.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA HEPATITIS C EN LA INSUFICIENCIA RENAL

El tratamiento actual de la hepatitis C con la combinación de pegIFN y ribavirina (RBV) consigue curar alrededor del 50 % de

los pacientes con genotipo 1. Los pacientes con IRC presentan frecuentemente niveles de transaminasas normales y menor viremia¹⁷, sin que esto se relacione con el estadio de fibrosis. Las manifestaciones extrahepáticas suponen una indicación de tratamiento independiente de la gravedad de su enfermedad hepática¹⁸. El tratamiento con pegIFN y RBV se limita a individuos no trasplantados renales con filtrado glomerular superior a 50 ml/min. La combinación de pegIFN y RBV (en dosis bajas) es superior al pegIFN solo, y este superior al IFN estándar¹⁹⁻²¹. Las limitaciones del tratamiento derivan de los efectos indeseables del IFN en el injerto postrasplante y de la anemia hemolítica inducida por RBV. Por ello, no se utiliza pegIFN en pacientes trasplantados y se evita el uso de RBV en hemodiálisis²². La utilización de eritropoyetina puede solventar en parte este efecto adverso, reduciendo las necesidades transfusionales²³ y permitiendo mantener las dosis de RBV²⁴. En efecto, en un metaanálisis de un total de diez estudios que incluían 151 pacientes con hepatitis C en diálisis crónica tratados con pegIFN y RBV, alcanzaron una respuesta viral sostenida del 56 %²⁵, con una tasa de suspensión por anemia del 25 %.

ANÁLOGOS DE ACCIÓN DIRECTA: TELAPREVIR Y BOCEPREVIR

El estándar de tratamiento en pacientes con hepatitis C genotipo 1 consiste en la combinación de pegIFN + RBV + inhibidor de la proteasa (telaprevir/boceprevir), con una tasa de curación del 75 % en pacientes no tratados y en pacientes con fallo a un tratamiento previo del 80 % en recidivantes, 55 % en respondedores parciales y 30 % en no respondedores²⁶. Boceprevir y telaprevir no están indicados en otros genotipos. No conocemos la eficacia, tolerancia y seguridad de este tratamiento en pacientes con hepatitis C en hemodiálisis²⁷.

El telaprevir es un agente antiviral de acción directa con actividad específica frente al genotipo 1. Inhibe la proteasa NS3/4a. La eliminación del fármaco se realiza a través del hígado, siendo insignificante el metabolismo renal²⁸. Es sustrato e inhibidor del CYP3A. En pacientes con IRC (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 30 ml/min) tratados con una dosis única de telaprevir se demostró que el impacto en la absorción fue escaso, con un incremento del 10 % en la C_{máx}²⁹. Aunque no se ha estudiado el efecto en dosis múltiples de telaprevir en pacientes con IRC, solo se comunicaron acontecimientos adversos leves. En una serie de cuatro casos de pacientes en hemodiálisis, en lista de espera de trasplante renal, con hepatitis C genotipo 1 y fallo a un tratamiento previo, se utilizó triple terapia basada en telaprevir con dosis bajas de RBV (200 mg/día)³⁰; el 75 % (3/4) alcanzaron respuesta viral rápida y todos desarrollaron anemia controlada con eritropoyetina. No se recomienda reducir la dosis del fármaco en pacientes con IRC, dado el riesgo de emergencia de resistencias.

El boceprevir es también un inhibidor de la proteasa NS3/4a que se elimina por vía hepatobiliar tras ser oxidado vía citocro-

mo P450 3A2 y vía de la aldoceto reductasa³¹. Se estima que por vía renal solo se excreta el 10 % del producto³². En pacientes con IRC se administraron dos dosis de boceprevir y no se observaron eventos adversos reseñables³³. En un 10 % de los casos se constató sobreexposición al fármaco. Recientemente se ha comunicado cierta asociación entre los niveles basales de creatinina y el riesgo de desarrollar anemia durante la triple terapia, aunque este aspecto no ha sido validado en pacientes con IRC. Los pacientes en hemodiálisis muestran una farmacocinética de boceprevir muy variable. Al igual que en el caso del telaprevir, no está indicado reducir la dosis del fármaco independientemente del grado de IRC.

En pacientes que reciben terapia inmunosupresora, boceprevir y telaprevir pueden alterar la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus, al aumentar sus niveles en controles sanos³⁴. Por ello se estima que dicho efecto puede ser aún más variable en pacientes con IRC o trasplantados renales. En pacientes sometidos a trasplante hepático con disfunción renal, el uso combinado de inmunosupresores e inhibidores de la proteasa hace que se deba ajustar la dosis de ciclosporina y tacrolimus, reduciendo la dosis y prolongando el intervalo entre tomas, y realizar una estrecha monitorización de los niveles de fármaco en sangre, función renal y efectos secundarios.

En conclusión, la utilización de la triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación podría ser el nuevo estándar de tratamiento para la hepatitis C genotipo 1 en pacientes con IRC, en hemodiálisis o en lista de espera de trasplante renal, utilizando dosis bajas de RBV y sin necesidad de ajustar la dosis del agente antiviral directo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, Traver JA, Bartolomé J, Sanz P, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol* 2001;63:103-7.
2. Liu YL, Kao MT, Huang CC. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Vaccine* 2005;23:3957-60.
3. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus and the dialysis patient. *Semin Dial* 2008;21:440-6.
4. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Metaanalysis: effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1271-7.
5. Aoufi Rabih S, García Agudo R. Manejo de la infección por el VHC en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31(3):260-7.

6. Pipili C, Ilonidis G, Cholongitas E. Hepatitis C virus and kidney: a strong association with different clinical aspects. *Liver Int* 2011;31:1071-80.
7. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver diseases. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
8. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez Tapias JM, Suárez E, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterol Hepatol* 2012;35(7):512-28.
9. Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Review article: Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:137-45.
10. Lapinski TW, Flisiak R, Jaroszewicz J, Michalewicz M, Kowalczuk O. Efficiency and safety of lamivudine therapy in patients with chronic HBV infection, dialysis or after kidney transplantation. *World J Gastroenterol* 2005;11:400-2.
11. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, Currie G, Serpaggi J, Verkarre V, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005;80:1086-92.
12. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-14.
13. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011;54(suppl):254A.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
15. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, Idilman R, Patheodoridis GV, et al. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice. *Hepatology* 2011;54(suppl):262A.
16. Kaerney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty J. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1115-24.
17. Espinosa M, Martín-Malo A, Álvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 2000;54(2):151-6.
18. Yee HS, Curie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2360-78.
19. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
20. van Leusen R, Adang RPR, de Vries RA, Cnossen TT, Konings CJ, Schalm SW, et al. Pegylated interferon alfa-2a (40kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:721-5.
21. Deltenre P, Moreno C, Tran A, Ollivier I, Provôt F, Stanke F, et al. Anti-viral therapy in haemodialysed HCV patients: efficacy, tolerance and treatment strategy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:454-61.
22. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-64.
23. MacNicholas R, Norris S. Review article: optimizing SVR and management of the haematological side effects of peginterferon/ribavirin antiviral therapy for HCV – the role of epoetin, G-CSF and novel agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:929-37.
24. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371-9.
25. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2011;18:e263-9.
26. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento.
27. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. 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* 2011;54:1433-44.
28. Antiviral Drugs Advisory Committee. April 2011.
29. van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen-Ristea R, Garg V, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S249.
30. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC, Janbon B, Juillard L, Morelon E, et al. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: Is it feasible? *J Clin Virol* 2013;56:146-9.
31. Ghosal A, Yuan Y, Tong W, Su AD, Gu C, Chowdhury SK, et al. Characterization of human liver enzymes involved in the biotransformation of boceprevir, a HCV protease inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2011;39:510-21.
32. Victrelis (boceprevir) [prescribing information]. Whitehouse Station (NJ): Schering Corporation, a subsidiary of Merck & Co., nc., 2011.
33. Treitel M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, et al. Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:619-28.
34. Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Feng HP. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis c virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2012;56:1622-30.