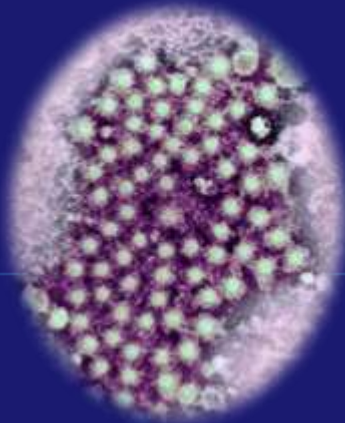


# Tratamiento de apoyo para las reacciones adversas severas en pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina

DrC Mirtha Infante Velázquez





# Hepatitis Crónica por virus C

## Esquemas de tratamiento farmacológico:

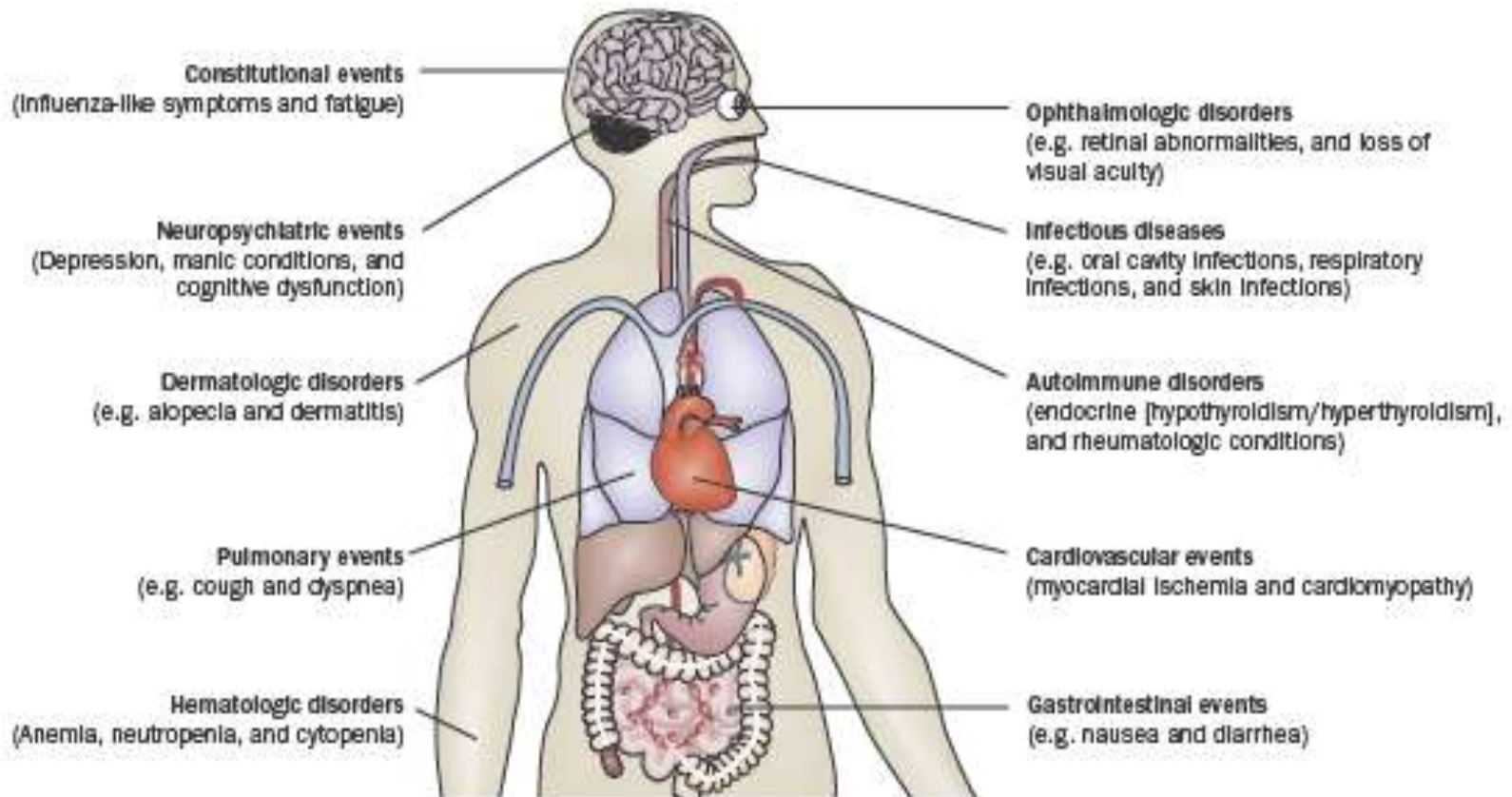
Terapia  
convencional

- Interferón estándar o pegilado más Ribavirina

Nuevos  
tratamientos

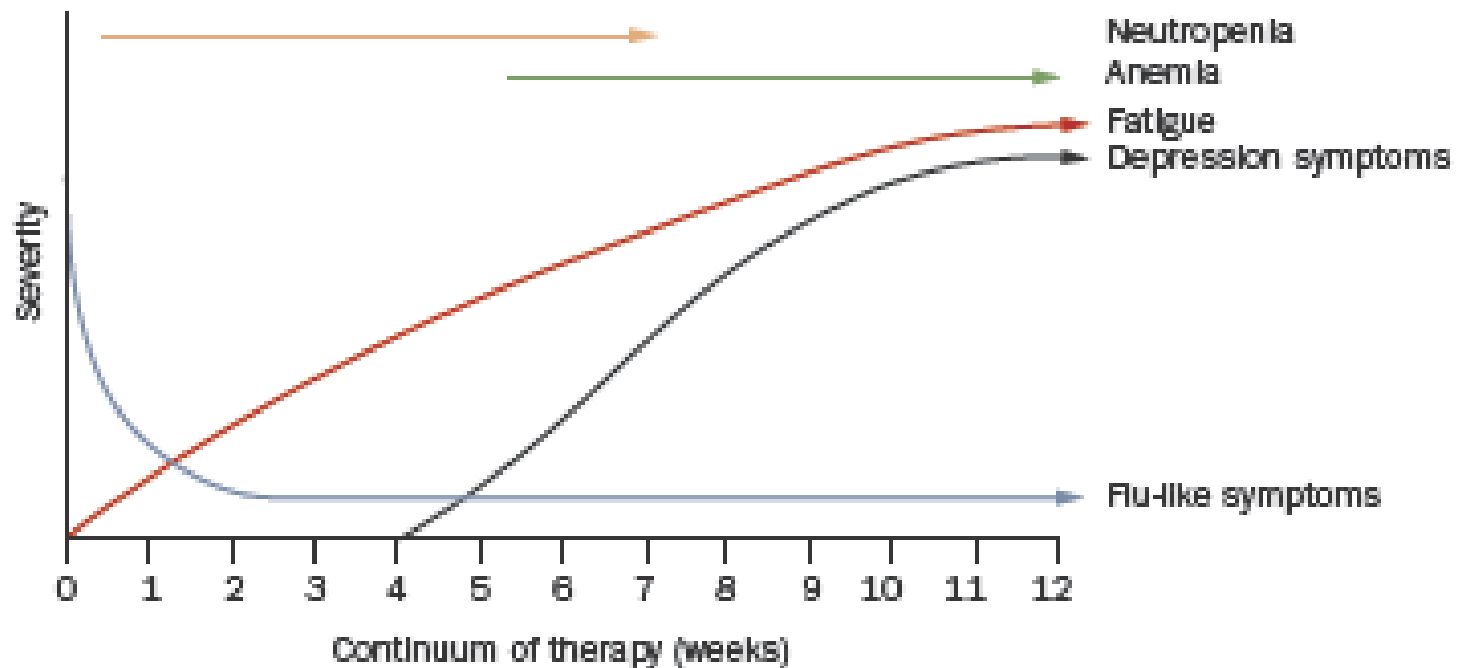
- Nuevos fármacos: inhibidores de las proteasas.

# Interferón y Ribavirina: efectos adversos

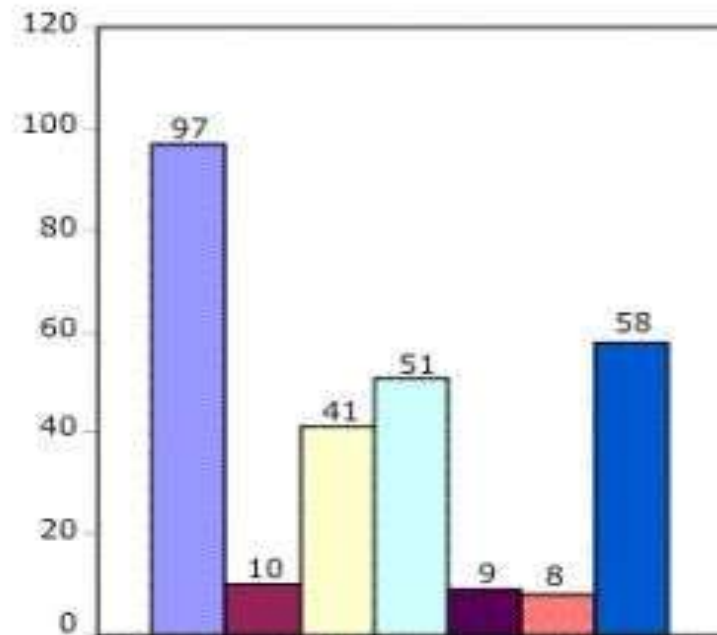


**Figure 1** | An overview of the main organ systems affected by and potential adverse events associated with Peg-IFN- $\alpha$  and ribavirin treatment for HCV infection.

# Aparición en el tiempo



**Figure 2** | Time course of onset and changes in relative severity of several common Peg-IFN- $\alpha$  and ribavirin treatment-related adverse events. Adapted and reprinted with permission from Hauschild, A. et al. *Cancer* 112, 982–994 (2008).



■ Síndrome seudogripal   □ Gastrointestinales   ■ Cardiorespiratorios  
■ Dermatológicos   □ Neuropsiquiátricos   ■ Endocrinológicos  
■ Hematológicos

**Fig.** Distribución de efectos adversos.

- el 88,5% del total de casos presentó efectos adversos.
- las salidas definitivas del estudio por efectos adversos estuvieron en relación anemia hemolítica severa.



# Consecuencias de los efectos adversos

1

**Afectación de la calidad de vida**

2

**Alteraciones físicas y mentales.**

3

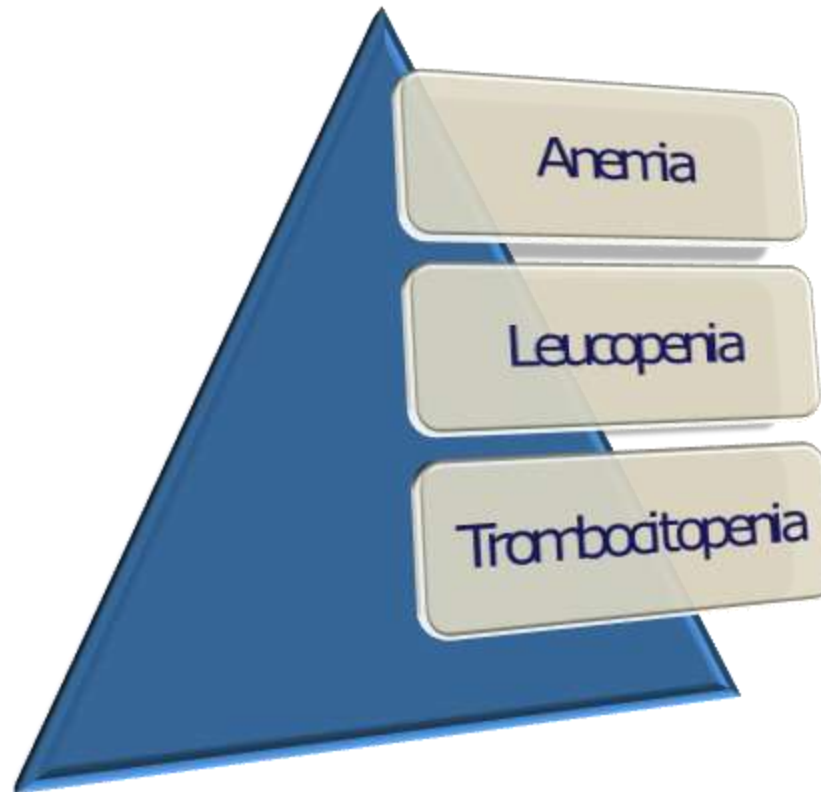
**Incapacidad para tolerar las dosis completas**

4

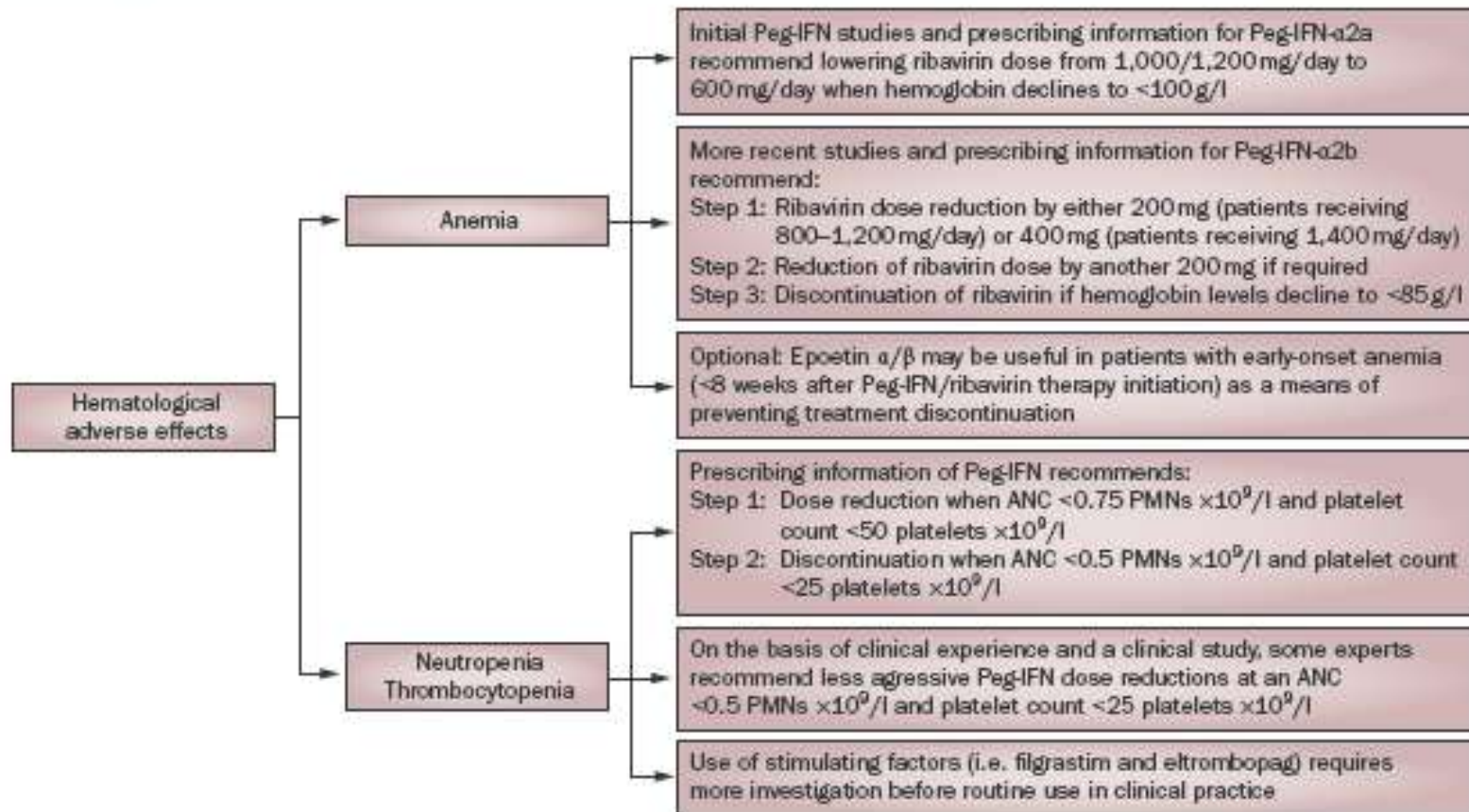
**Menor probabilidad para lograr la respuesta viral sostenida**

---

# Efectos hematológicos



# Manejo de los efectos adversos



**Figure 3** | Decision tree summarizing the management of hematological adverse events associated with Peg-IFN- $\alpha$  and ribavirin treatment. Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; PMN, polymorphonuclear leukocyte; RBV, ribavirin.

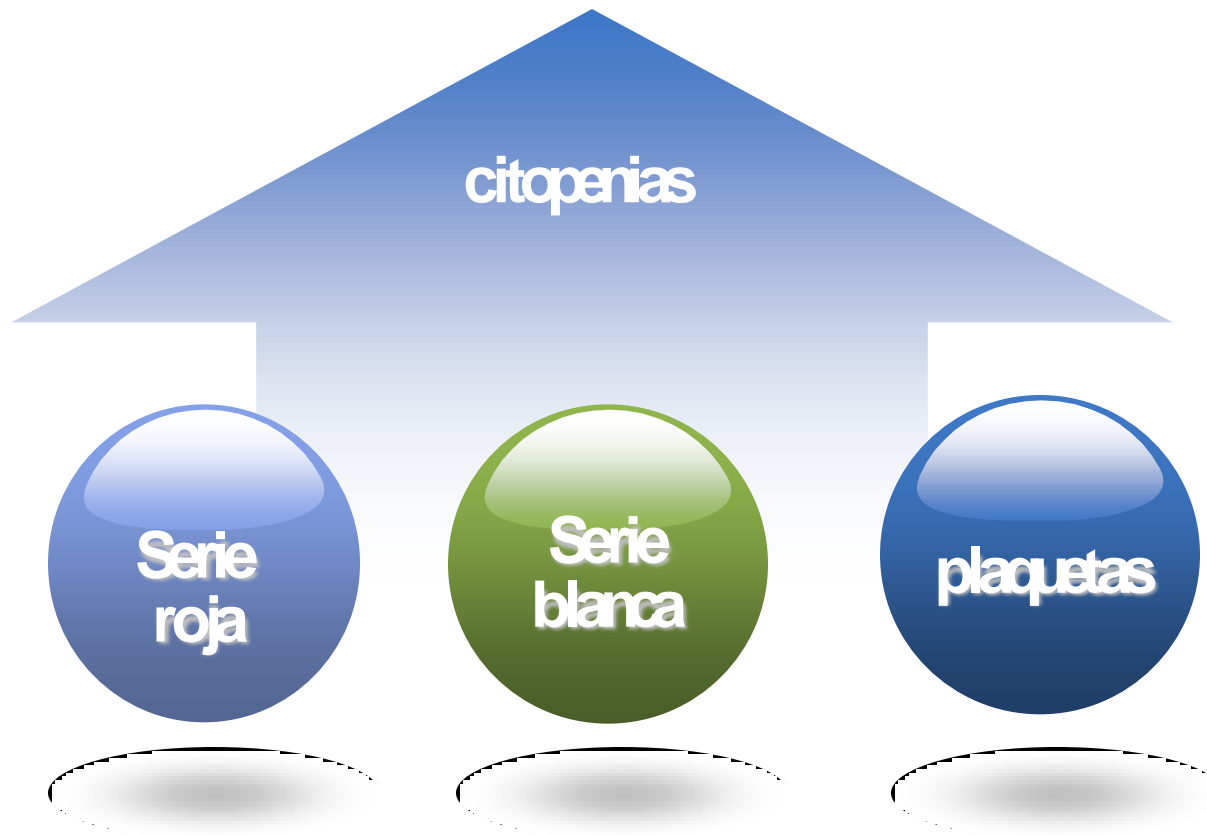


# Principios de la terapia de apoyo

## Factores de crecimiento

### Estimulación de la hematopoyesis

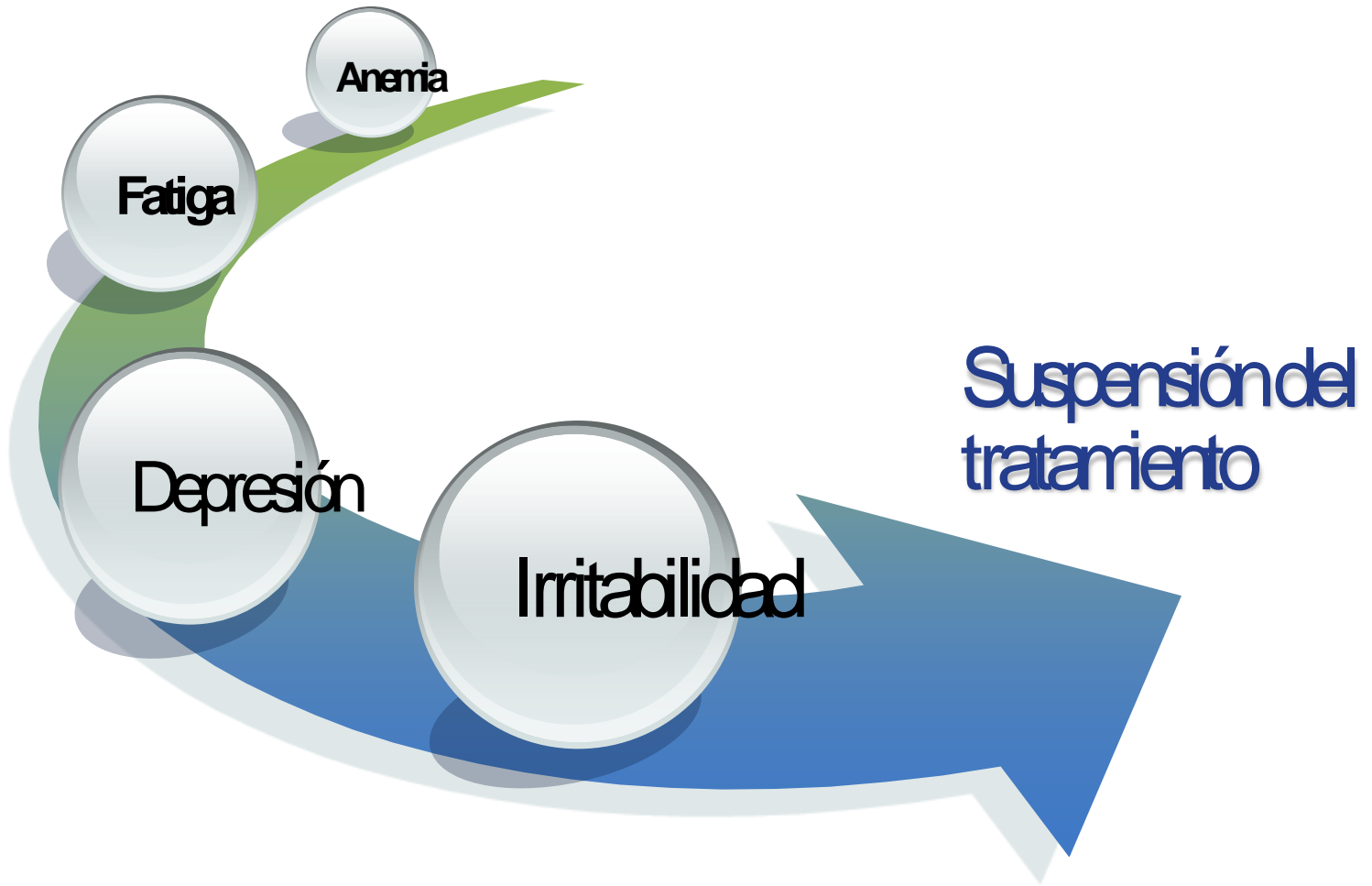
30%



# Anemia

Ocurren en el 9-12% de los  
pacientes que reciben tratamiento  
con interferón y ribavirina





# Patogenia de la anemia

Ribavirina

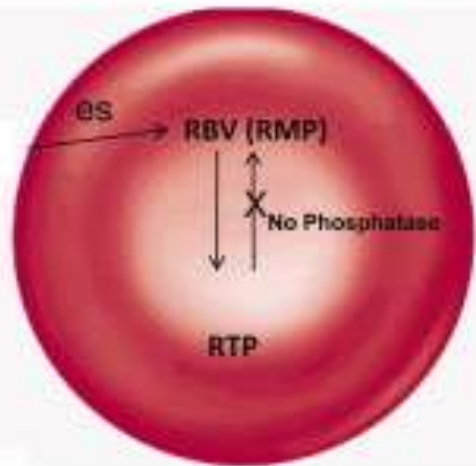
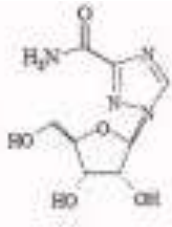
- Hemólisis

Interferón

- Depresión medular

# Mecanismo patogénico

## Ribavirina

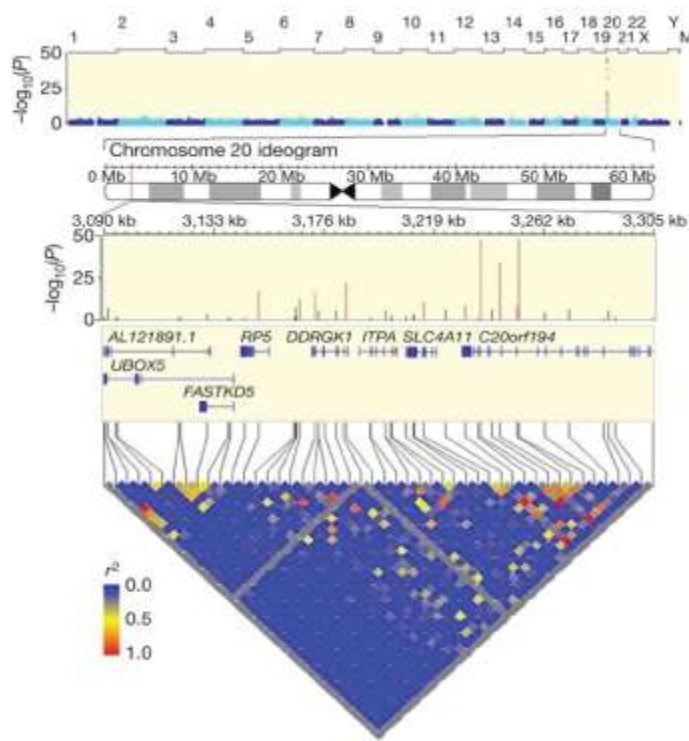


- Es captada por los eritrocitos y convertida en Ribavirina-trifosfato.
- Incapacidad para metabolizar este complejo.
- Depleción de ATP.
- Daño de la membrana por estrés oxidativo.
- Destrucción del eritrocito.

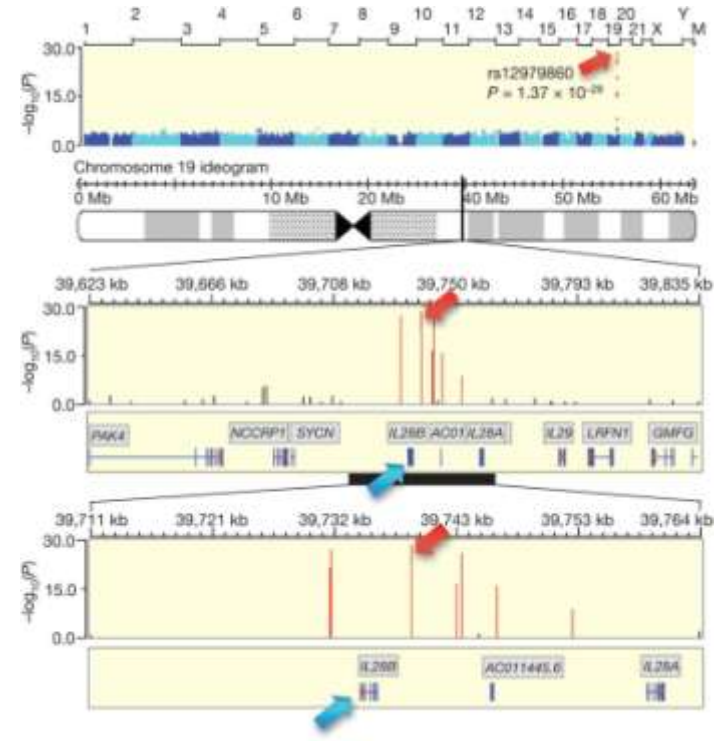
**Anemia hemolítica**

# Polimorfismo genético

La anemia producida por Ribavirina también está influenciada por factores genéticos del huésped



J Felay *et al. Nature* **000**, 1-4 (2010)

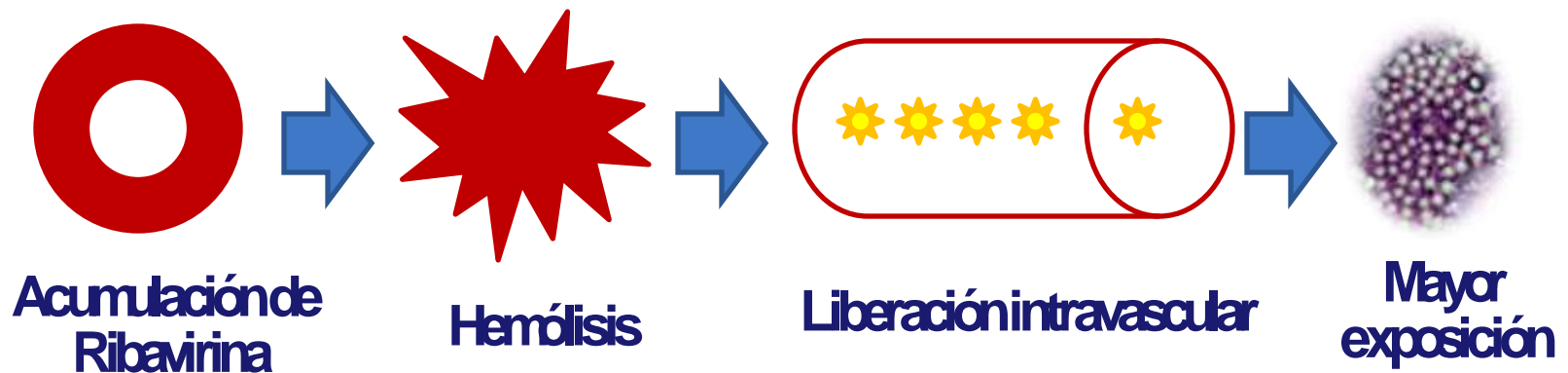


DL Ge *et al. Nature* **461**, 399-401 (2009)

# Significado clínico de la anemia

❖ Aquellos pacientes que experimentan una disminución significativa de las cifras de hemoglobina ( $>3\text{g/dL}$ ) tienen una mayor probabilidad de erradicar el virus. Esta observación es más frecuente en pacientes con anemia de inicio temprano.

- Sulkowski M *et al.* *Gastroenterology* 2010;139:1602-1611.
- Sievert W *et al.* *Hepatology* 2011;53:1109-1117.



# Medidas terapéuticas

## ❖ Disminución de la dosis.

- de 1,000–1,200 mg/día a 600 mg/día si la hemoglobina del paciente disminuye por debajo de 100 g/l.
- Método de reducción en dos pasos.



**La disminución de la dosis de Ribavirina disminuye la probabilidad de alcanzar la respuesta viral sostenida.**



# Terapia de apoyo



**Factores de crecimiento:** epoyetina alfa o beta, gabeпоetina.

## ❖ **Objetivos:**

- **Mantener la administración de los medicamentos antivirales en dosis óptimas.**
- **Aumentar las cifras de hemoglobina.**
- **Evitar la suspensión del tratamiento.**
  - **Mejorar la probabilidad de alcanzar la respuesta viral sostenida (ARN-VHC indetectable a los 6 meses de haber concluido el tratamiento).**
  - **Mejorar la calidad de vida.**

# Eritropoyetina Recombinante Humana

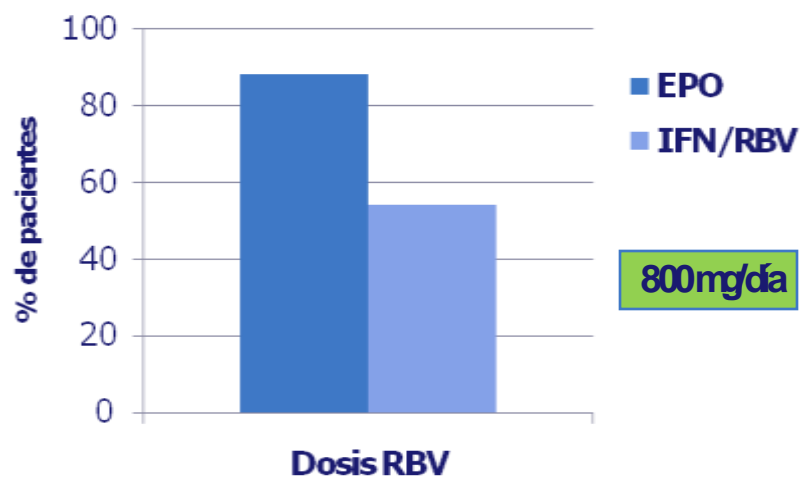
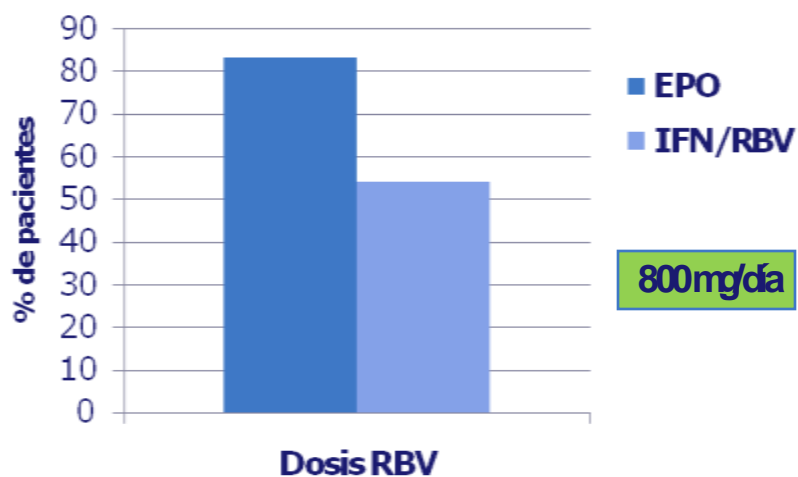
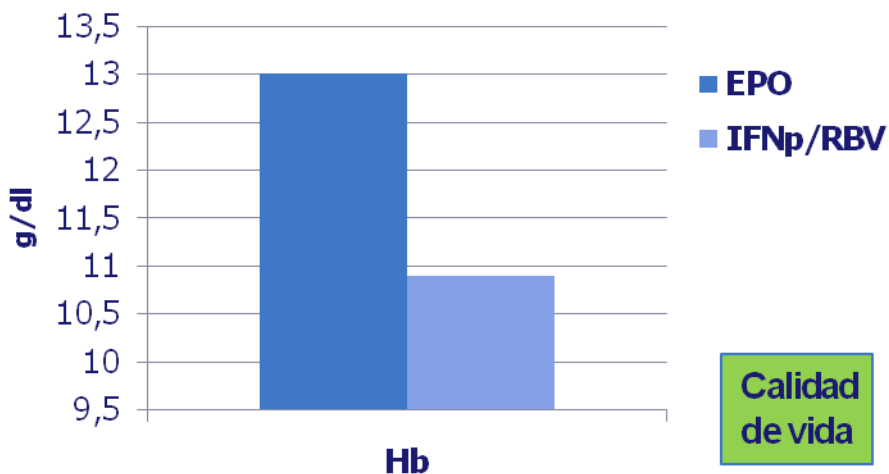
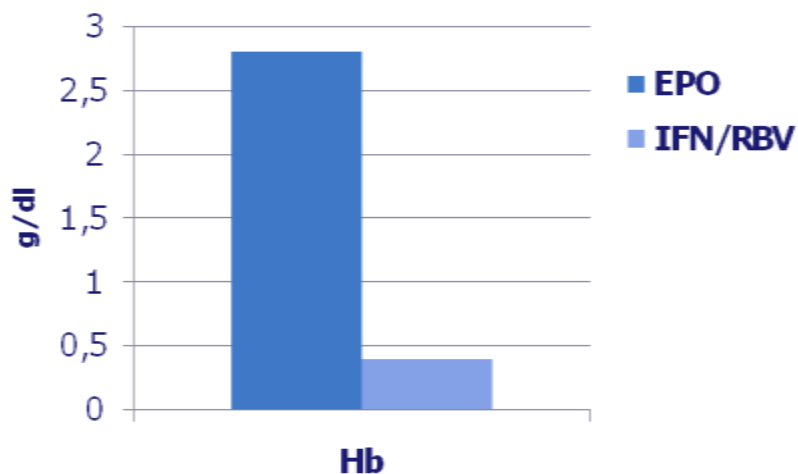
- ❖ Glicoproteína sintética con actividad similar a la eritropoyetina endógena:
  - Hormona producida por los capilares peritubulares renales, que estimula la eritropoyesis en la médula ósea.
    - Células dianas: incrementa su número, estimula su maduración y previene la apoptosis.
    - Induce la liberación prematura de los eritrocitos y la cantidad de hemoglobina generada por cada uno de ellos.



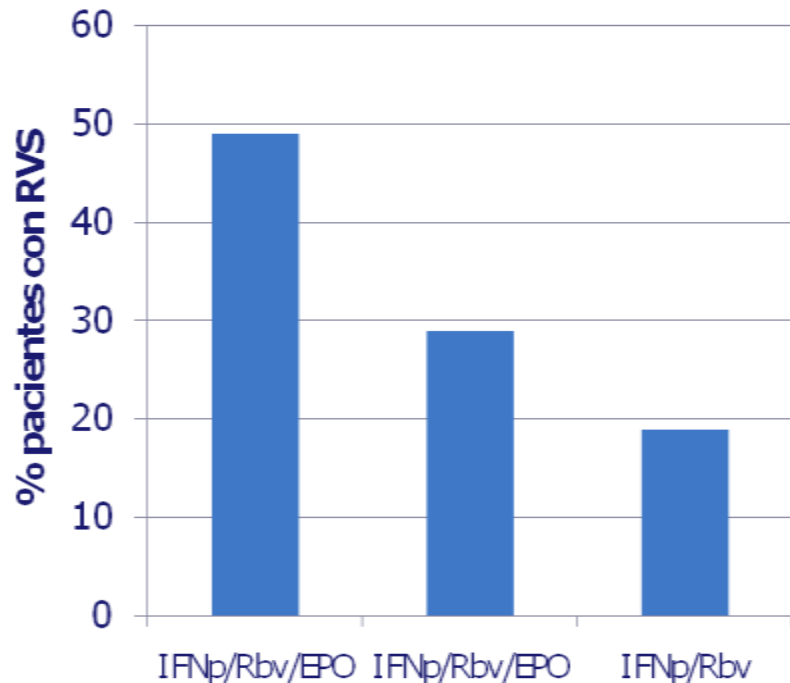
**Aumento de las cifras de hemoglobina, hematocrito y el conteo global de eritrocitos.**

# EPO para mantener las dosis de RBV

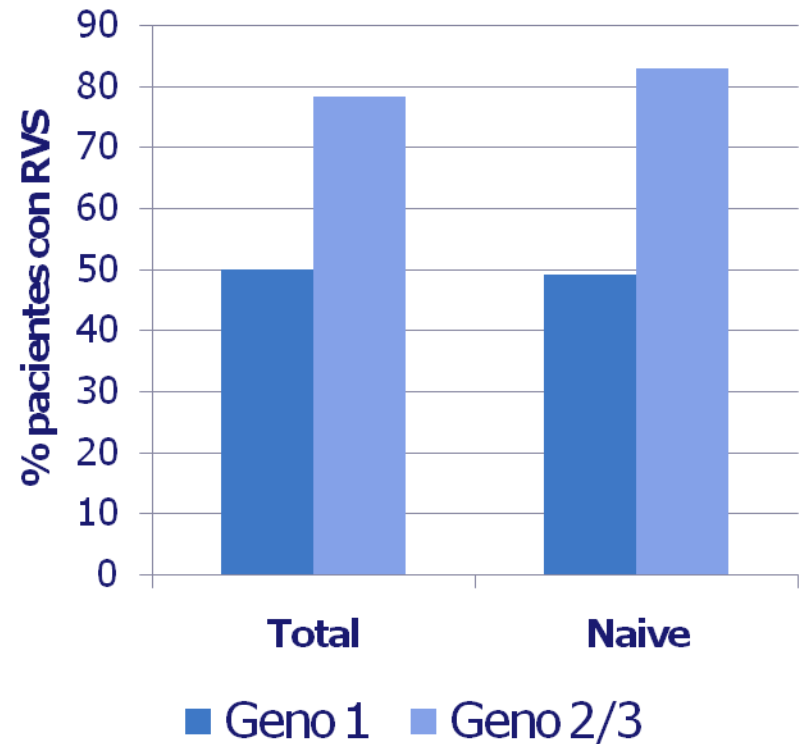
rHuEPO: 40 000 UI 1 vez/semana, vía SC



# Impacto sobre la respuesta viral



Shiffman ML *et al.* *Hepatology* 2007; 46: 371–379.

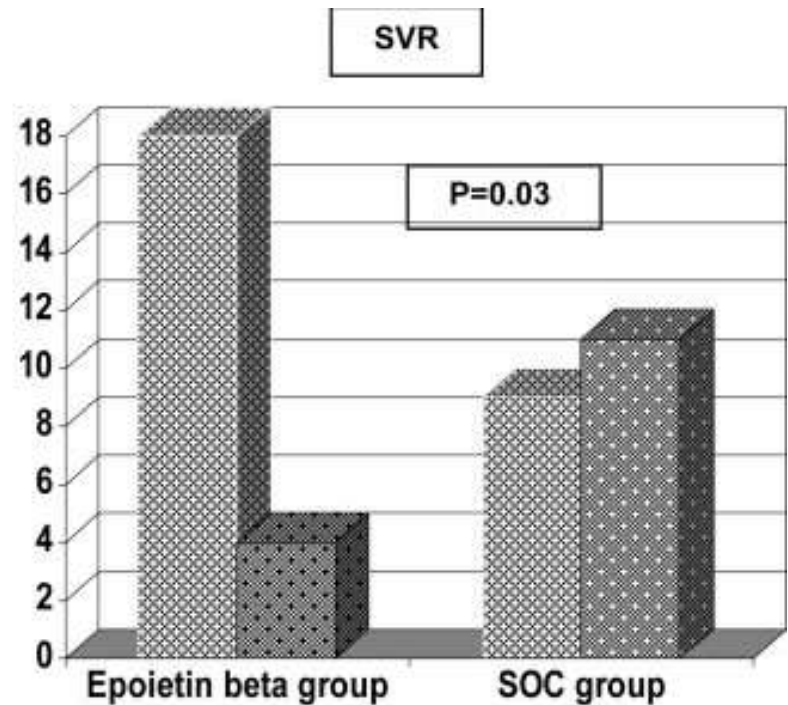
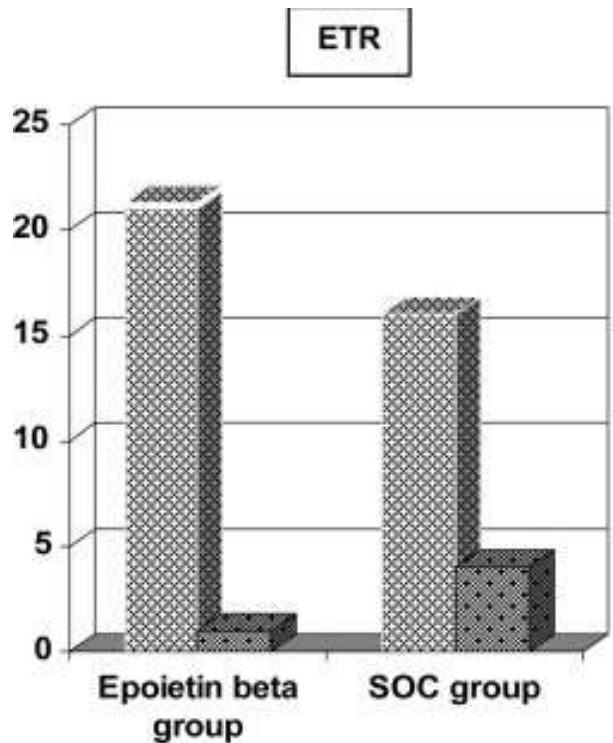


Cash WJ *et al.* *J Viral Hepat* 2010; 17: 269–273.

Lindahl K, *et al.* *Hepatology* 2005; 41: 275–279.

Dosis altas de Ribavirina (2540 mg/día) + EPO 9000-30000 IU/semana.  
RVS: 9 de 10 pacientes.

# Impacto sobre la respuesta viral



Falasca et al. Journal of Medical Virology 82:49-56 (2010)



JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS

JVH

Stickel F *et al.* Journal of Viral Hepatitis, 2012, 19, 77–87

**Panel de expertos de la Swiss Association for the Study of the Liver (SASL):**

- Evaluación de 9 ensayos clínicos.
- La información de esos ensayos confirma el incremento de la RV/S en pacientes que reciben EPO, pero esos datos pertenecen a estudios que han evaluado dosis de Rivabirina por encima de las establecidas en la terapia estándar.

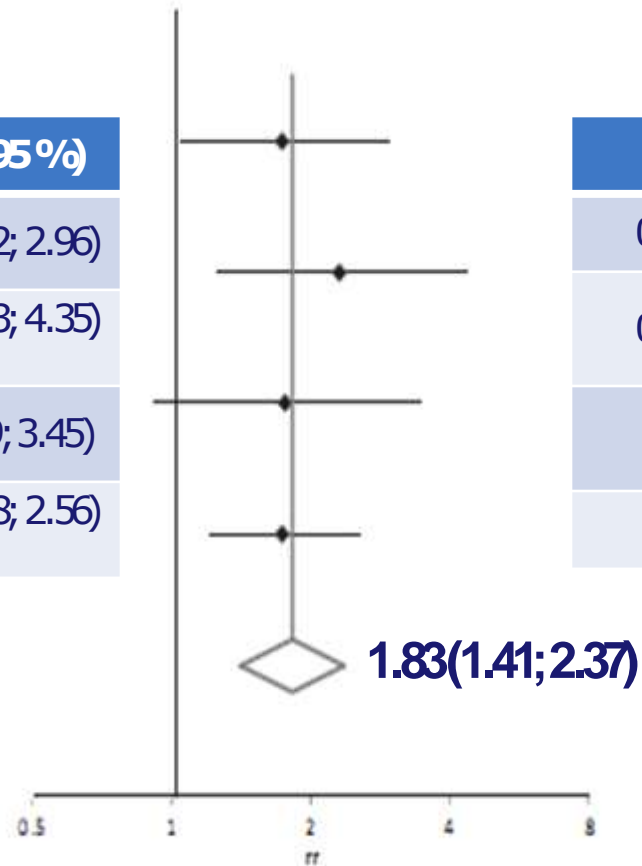
• **Grado de evidencia Ib. Recomendación B**

Oxford Centre of Evidence-Based Medicine (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1023>)



## Oportunidad de alcanzar la RVS: reducción de RBV v/s EPO

Autor/año	EPO	TE	RR (IC95 %)
Falasca et al. (2010)	18 (23)	9 (20)	1.74 (1.02; 2.96)
Shavadez et al. (2006)	17 (21)	7 (20)	2.31 (1.23; 4.35)
Shimen et al. (2007)	13 (20)	7 (19)	1.76 (0.9; 3.45)
Berno et al. (2010)	40 (67)	23 (67)	1.74 (1.18; 2.56)



p	Peso %
0.04	23.68%
0.01	16.66%
0.1	14.79%
0	44.87%



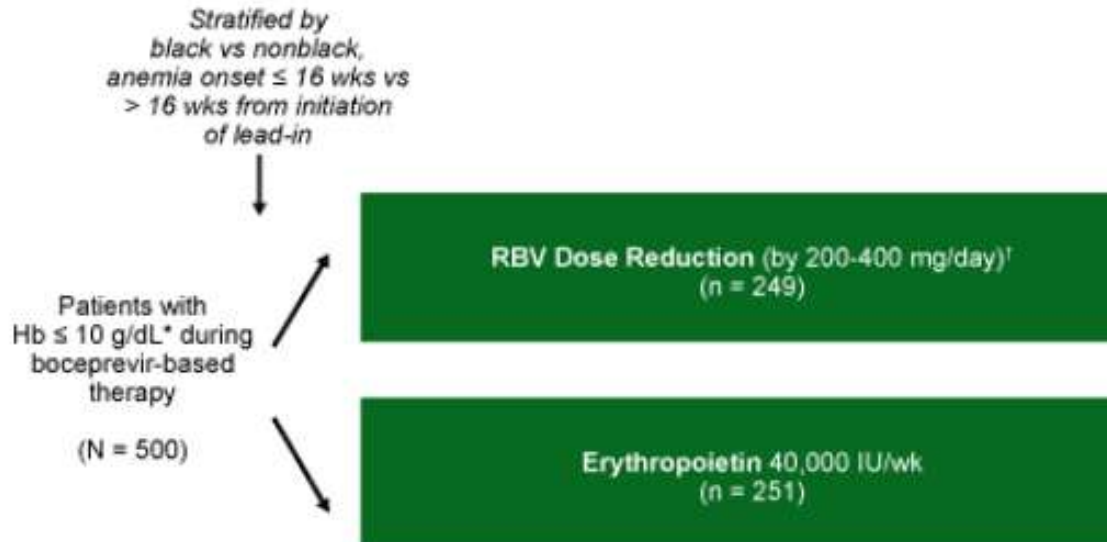
# EPO en situaciones especiales

- ❖ Pacientes con recaídas o no respondedores.
  - ❖ Pacientes con comorbilidad cardiovascular o respiratoria.
  - ❖ Receptores de trasplante hepático.
  - ❖ Pacientes en hemodiálisis.
-



# Inhibidores de las proteasas

## Anemia Management Regimen

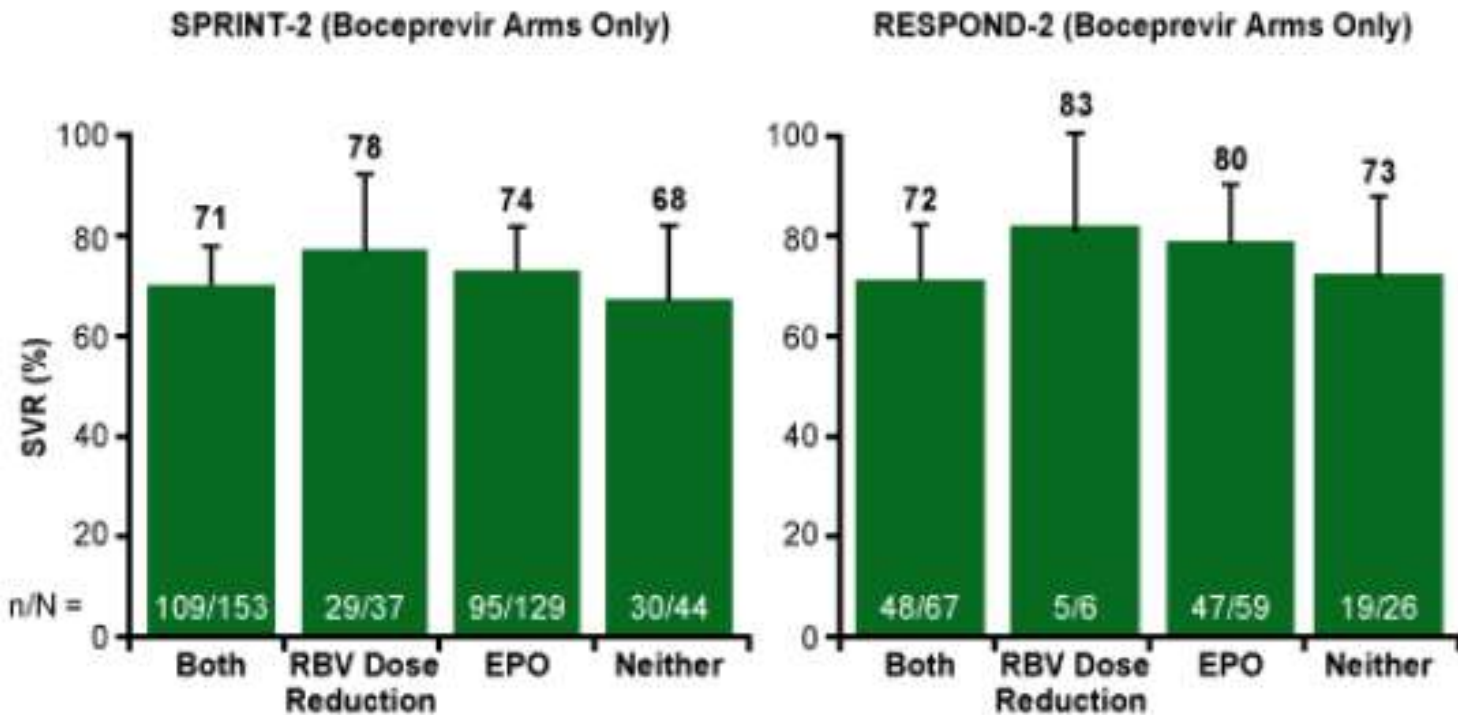


\*Patients could be randomly assigned if Hb  $< 11$  g/dL and predicted to be  $\leq 10$  g/dL before next protocol-specified visit.

<sup>†</sup>Assessment at 2 wks. Second, third level of dose reduction (each by 200 mg/day) allowed, if required.

- Secondary anemia management allowed if Hb  $\leq 8.5$  g/dL
- Patients discontinued if Hb  $\leq 7.5$  g/dL

# RVSe n pacientes con Boceprevir



EPO, erythropoietin; RBV, ribavirin.

# Inhibidores de las proteasas

A. Sidney Barritt, Michael W. Fried. *Gastroenterology* 2012;142:1314–1323

**Table 4.** Adverse Events From Boceprevir and Telaprevir vs Standard of Care

Drug	Adverse events <sup>a</sup>	Treatment arm frequency	SOC frequency	Comment
Boceprevir <sup>6,9,15</sup>	Anemia	45%–50%	20%–30%	Erythropoiesis-stimulating agents allowed
	Dysgeusia	35%–44%	11%–16%	
Telaprevir <sup>7,8,10,16</sup>	Rash	56%	34%	6% discontinued telaprevir due to rash
	Anemia	36%	17%	
	Anorectal symptoms <sup>a</sup>	29%	7%	

SOC, standard of care; pegIFN, pegylated interferon; RBV, ribavirin.

<sup>a</sup>Anorectal symptoms include hemorrhoids, anorectal discomfort, and anal pruritis.

- Exacerbación de ciertos efectos adversos.
- Aparición de otros nuevos.



- Las cifras de Hb disminuyen 1 g que las que ocurren con el tratamiento con IFNp/RBV, pero se normalizan una vez que se suspende el mismo.
- La RVS no disminuye cuando se disminuye la dosis o se suspende la Ribavirina

# Leucopenia y trombocitopenia





## Interferones

### Leucopenia

disminución del conteo de leucocitos entre el 20-45% en relación con las cifras basales.

### Trombocitopenia

disminución de las cifras de plaquetas en el 3%-6% de los pacientes que se tratan.



**Factor estimulante de las colonias de granulocitos:** recombinante (r-met-HuG-CSF) y PEG-filgrastim

Son estructuras similares a las producidas por el organismo humano, excepto por la adición de una molécula de metionina en el extremo N-terminal de la cadena de proteínas que permite su expresión en *E. coli*. Filgastrim es una molécula no glicosilada de peso aproximado 19 kDa, mientras que PEG-filgrastim se produce por un enlace covalente de 20 kDa de una glicomolécula en el residuo N-terminal methionyl del filgrastim.



**Oprelvekin:** interleucina 11 recombinante humana (IL-11)  
**Eltrombopag**



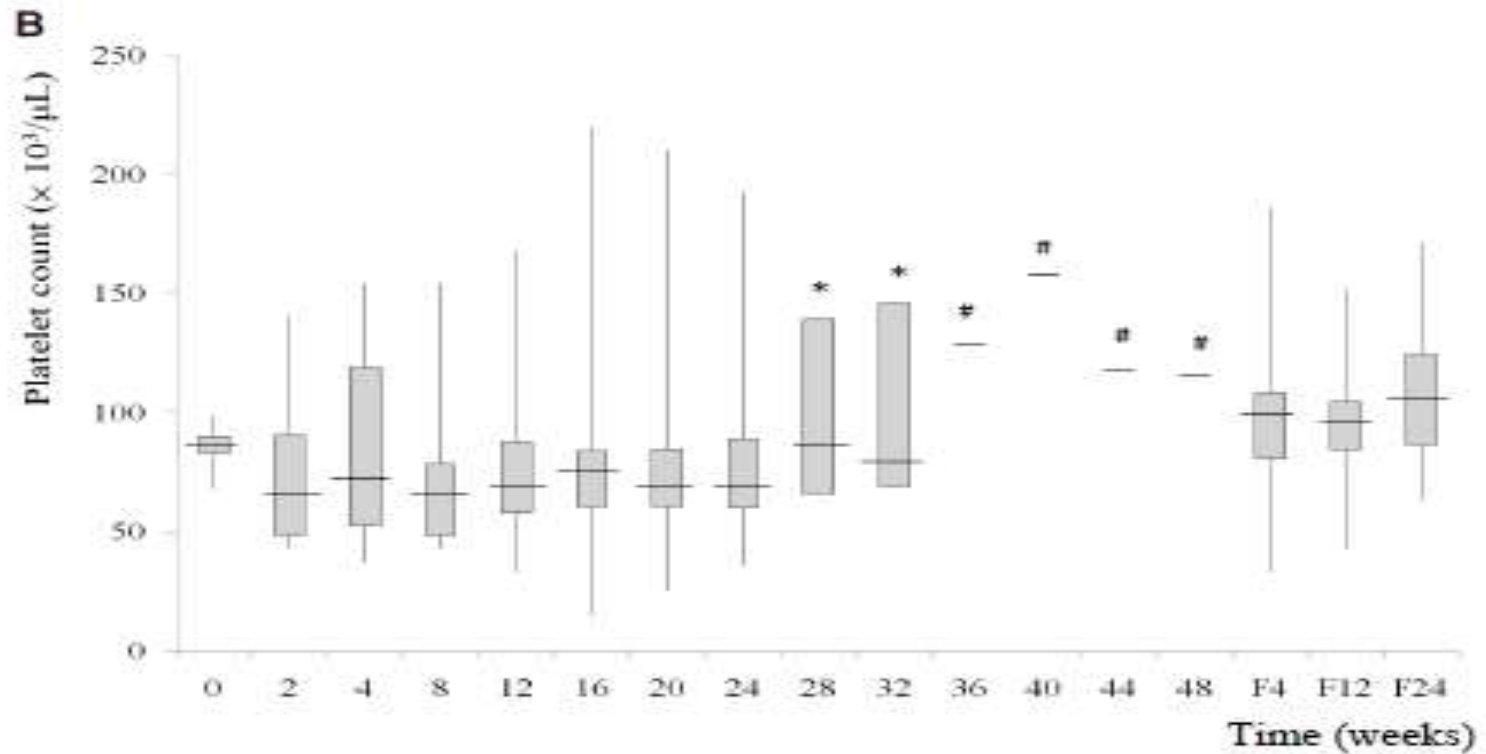
JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS

JVH

Tandon P, *et al.* Journal of Viral Hepatitis, 2011, 18, e381–e393

- ❖ FEC-Gv/s reducción de la dosis de IFNp: los pacientes que recibieron G-CSF mostraron una mayor RVS (RR: 2.07 (95%CI: 0.89–4.82; P = 0.12).

# Trombocitopenia



Lin et al. BMC Gastroenterology 2012, 12:7





# Conclusiones

- ❖ **La decisión de instaurar la terapia de apoyo para las reacciones adversas al tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica por virus C debe ser individualizada, sustentada en la mejor evidencia y considerando los beneficios potenciales, sus reacciones adversas y el elevado costo.**
-

¡Gracias!

