



Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA. DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

Uso clínico de Boceprevir y Telaprevir para el tratamiento de infección crónica por virus de hepatitis C genotipo 1. Revisión sistemática y meta-análisis

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

MARÍA DEL CARMEN MANZANO ROBLEDA

TUTOR:

NORBERTO CARLOS CHÁVEZ TAPIA

GASTROENTEROLOGIA FUNDACIÓN CLINICA MEDICA SUR

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Director académico

Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Misael Uribe Esquivel

Profesor titular del curso de especialización

Gastroenterología

Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia

Asesor de tesis

Gastroenterología

Fundación Clínica Médica Sur

Índice:

1. Introducción	6
1.1 Infección por virus de hepatitis C, problema mundial	6
1.2 Cambio del tratamiento de la infección crónica por VHC en los últimos años	6
1.3 Tratamiento de la infección VHC genotipo 1 con Boceprevir y Telaprevir	7
1.4 Principales efectos adversos de Boceprevir y Telaprevir	8
1.5 Variantes resistentes a Boceprevir y Telaprevir	9
2. Justificación	9
3. Objetivo	10
4. Material y métodos	10
5. Análisis estadístico	12
6. Resultados	14
6.1 Evaluación de eficacia de los inhibidores de proteasa boceprevir y telaprevir	14
6.2 Evaluación de seguridad con	16

inhibidores de proteasa	
boceprevir y telaprevir	
6.3 Evaluación de predictores de respuesta viral sostenida	16
6.4 Variantes asociadas resistentencia	17
7. Discusión	18
8. Conclusiones	21
9. Bibliografía	23
10. Figura 1: Algoritmo de selección de estudios	27
11. Figura 2: Calidad de ensayos clínicos y estudios de cohorte	28
12. Figura 3: Respuesta viral sostenida con inhibidores de proteasa + PR	28
13. Figura 4: Comparación entre boceprevir + PT y telaprevir + PR	29
14. Figura 5: Análisis secuencial de ensayo	29
15. Tabla 1: Características de estudios seleccionados	31
16. Tabla 2: Análisis por subgrupos	31

17. Tabla 3: Análisis de seguridad de inhibidores de proteasa	32
18. Tabla 4: Predictores de respuesta viral	32
19. Tabla 5: Variantes asociadas a resistencia	33

1. Introducción

1.1 Infección por virus de hepatitis C, problema mundial

La infección por virus de hepatitis C (VHC) en la actualidad continúa siendo a nivel mundial la principal causa de cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático y mortalidad relacionada a causa hepática. Por su característico curso crónico se espera que el pico máximo de esta morbi-mortalidad se alcance en el año 2030 [1]. Si se lograra un adecuado tratamiento de la infección se prevendrían las muertes asociadas a esta infección, reduciéndose hasta en un 80% [2].

1.2. Cambio del tratamiento de la infección por VHC en los últimos años

En los últimos años el tratamiento convencional a base de Interferón Pergilado y Ribavirina (PR) mostró respuestas virológicas sostenidas (RVS) máximas de hasta un 46% en pacientes con genotipo 1 [3] motivo por el cual en mayo del 2011 se introdujeron al manejo de la enfermedad los antivirales de acción directa.

El tratamiento de la infección por VHC ha sufrido muchos cambios con el advenimiento de nuevos medicamentos tales como los antivirales de acción directa incluyendo los inhibidores de proteasa (IP) NS3/NS4A, inhibidores de

NS5A, inhibidores de polimerasa nucleosidos y no nucleosidos NS5B e inhibidores de ciclofilina. Las guías clínicas han intentado apoyar a estos nuevos medicamentos y recomiendan su uso para producir mayores RVS con menores tasas de eventos adversos en periodos de tiempo reducidos, estas opciones incluyen medicamentos como el Sofosbuvir [4].

Aunque este razonamiento es impecable desde un punto de vista terapéutico su aplicación a condiciones de vida reales es problemático en algunos contextos ya que el alto costo de los nuevos medicamentos contra la infección por VHC representa una amplia barrera que impide adoptar las recomendaciones de las guías en países con ingreso bajo o intermedio, los cuales abarcan más del 80% de la población infectada por el virus [5] . Por lo anterior, tratamientos menos efectivos pero más accesibles continúan siendo parte de la práctica común en la mayoría de los países con población infectada por lo que datos de buena calidad son necesarios para poder ofrecer una opción terapéutica realista a esta población.

1.3 Tratamiento de infección crónica por VHC con Boceprevir y Telaprevir

Los dos antivirales de acción directa aprobados hasta el momento son Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TLR), estos actúan como peptidomiméticos selectivos competitivos de la proteasa NS3/4A que imita la terminal carboxi de la proteasa NS3 interfiriendo con la formación de la poliproteína de VHC, bloqueando la

replicación del virus. A pesar de tener actividad contra otros genotipos del VHC los datos clínicos son muy limitados para recomendar estos medicamentos en hepatitis C genotipo 1 [6].

Aunque estos antivirales, BOC y TLR, fueron los primeros IP aprobados para la infección crónica por VHC genotipo 1, las guías actuales no recomiendan más su uso para el tratamiento inicial o en pacientes con recaída posterior a tratamiento con PR [7]. A pesar de estas recomendaciones de las actuales guías, sabemos que el uso de estos inhibidores de proteasa, así como la terapia doble con PR alcanzan respuestas virales sostenidas del 67% y 34% respectivamente y que estos resultados pueden ser optimizados de acuerdo a predictores de respuesta clínicos y bioquímicos bien definidos de manera que se pueden seleccionar los mejores candidatos para estos esquemas [8, 9].

1.4 Principales efectos adversos de Boceprevir y Telaprevir

Los dos inhibidores de proteasa, BOC y TLV, han mostrado varios efectos adversos los cuales condicionan tasas de discontinuación del tratamiento hasta en un 20% de los pacientes. Los principales efectos adversos de ambos inhibidores de proteasa incluyen:

- Boceprevir: fatiga, náusea, anemia, cefalea, disgeusia, boca seca, vómito y diarrea.

- Telaprevir: rash, prurito, anemia, náusea, enfermedad hemorroidal, diarrea, discomfort ano rectal, disgeusia, fatiga vómito, prurito anal, síntomas sistémicos de rash medicamentoso con eosinofilia, síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidémica tóxica.

1.5 Variantes resistentes a Boceprevir y Telaprevir

Se ha estudiado la resistencia de los antivirales de acción directa aprobados en la actualidad y se ha descrito que los pacientes no respondedores a inhibidores de proteasa portan una cadena dominante resistente del virus presente en el momento en el que el virus rompe o recae sin embargo la cadena salvaje re emerge como la subespecie dominante meses posterior al tratamiento [10]. Mutaciones resistentes a medicamentos de han identificado al secuenciar en 77 de las fallas al tratamiento con TLV o BOC en tratamiento contra VHC genotipo 1.

2. Justificación

Existen revisiones sistemáticas y meta-análisis que han demostrado superioridad en cuanto a RVS en pacientes infectados por VHC genotipo 1 tratados con BOC y TLV [11-13] sin embargo los estudios previos han fallado en definir a los mejores candidatos para estos esquemas, en probar las diferencias en cuanto a RVS entre los diferentes inhibidores de proteasa, en identificar áreas donde se requiere

mayor investigación para personalizar el tratamiento y optimizar las opciones terapéuticas más viables.

3. Objetivo

El objetivo de realizar esta revisión sistemática y meta-análisis fue evaluar el riesgo y beneficio de los primeros inhibidores de proteasa lanzados al mercado, Boceprevir y Telaprevir, como tratamiento de la infección crónica de VHC genotipo 1. Se prestó especial interés en la identificación de subgrupos de pacientes que se pueden beneficiar más con este manejo. Buscamos información basada en evidencia útil para poder aplicarla en decisiones clínicas que sean utilizadas por los sistemas de salud donde las guías actuales no aplican. Como objetivo secundario analizamos las diferencias entre ambos inhibidores de proteasa para definir áreas de oportunidad para investigaciones futuras.

4. Material y Métodos

Dos autores (N.C.T. y M.C.M.R.) de manera independiente realizaron una búsqueda electrónica comprehensiva de los artículos publicados de enero 2009 a noviembre 2013 utilizando las bases de datos de PubMed y EMBASE para identificar cualquier estudio que incluyera el uso de boceprevir y telaprevir en combinación con PR y que reportaran RVS, seguridad, predictores de respuesta viral, variantes resistentes o comparaciones entre ambos inhibidores de proteasa y

terapia doble con PR. Los estudios que incluyeron respuesta guiada por tratamiento no se incluyeron [14, 15].

Las palabras clave que se utilizaron fueron: infección por VHC genotipo 1, boceprevir, telaprevir, inhibidor de proteasa, respuesta viral sostenida, eventos adversos, predictores de respuesta viral y variantes asociadas a resistencia. La búsqueda se limitó a artículos en idioma Inglés y adultos humanos. Se realizó búsqueda manual de los resúmenes presentados en las reuniones internacionales de enero 2011 a noviembre 2013. Para evaluar la eficacia de BOC o TLV comparado con PR se incluyeron ensayos clínicos. Para la comparación entre BOC + PR contra TLV + PR se incluyeron ensayos clínicos y estudios de cohorte. Para la evaluación de seguridad, predictores de respuesta, variantes resistentes ensayos clínicos, estudios de cohorte y reportes de casos fueron incluidos. Los criterios de exclusión incluyeron uso de otros inhibidores de proteasa distintos a BOC y TLV, datos incompletos, mono terapia con inhibidores de proteasa sin PR, estudios en niños, animales o in vitro.

En caso de desacuerdo el texto completo era revisado e inspeccionado de manera independiente por los dos autores, cuando el desacuerdo persistía los autores del artículo fueron contactados.

Tres autores (N.C.T, M.C.M.R. y V.O.A) extrajeron los datos de los estudios incluidos. En caso de desacuerdo la decisión se tomaba por consenso entre los tres autores o por medio de contactar al autor principal del artículo. Los artículos se identificaron por el apellido del primer autor.

El desenlace primario fue RVS, se definió como carga viral negativa a la semana 12 o 24 de tratamiento. Si ambos resultados se reportaban la carga viral a la

semana 24 se tomaba en cuenta. Los desenlaces secundarios fueron frecuencia y tipo de eventos adversos, determinación de predictores de RVS y variantes resistentes a BOC y TLV.

Para la evaluación de la calidad de los ensayos clínicos controlados, dos autores (N.C.T. y V.O.A.) evaluaron el riesgo de sesgo de cada estudio utilizando la herramienta de Cochrane para riesgo de sesgo y la forma de asesoría prediseñada [16]. Siete dominios fueron considerados para la evaluación de sesgo: generación de secuencia, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, asesoría de desenlaces, datos de desenlaces incompletos, reporte de desenlaces selectivos y otras fuentes de sesgo. En la evaluación se consideraron tres dominios: bajo riesgo de sesgo, alto riesgo de sesgo y riesgo de sesgo confuso. La calidad de los estudios de cohorte fue evaluada por dos autores (N.C.T y V.O.A.) aplicando la escala modificada de Newcastle-Ottawa [17]. Esta escala incluye ocho aspectos: representatividad de la población promedio infectada por VHC, gran tamaño de muestra, selección de cohorte no expuesta, confirmación de diagnóstico definitivo, comparabilidad de las cohortes en base al diseño o análisis, adecuado seguimiento para que el desenlace ocurriera y tasa de contricción. Un puntaje ≥ 6 puntos se consideró de alta calidad, 4-5 puntos de mediana calidad y ≤ 3 puntos baja calidad (figura 1).

5. Análisis estadístico

Las diferencias de RVS fueron calculadas utilizando análisis por intención de tratar calculando las tasas de riesgo (RR) e intervalos de confianza del 95%. La

evaluación de heterogeneidad se realizó utilizando prueba estándar Q ($p < 0.1$) y prueba de I^2 ($>25\%$). El análisis por subgrupos se realizó para explorar potenciales fuentes de heterogeneidad al comparar BOC + PR contra TLV + PR, pacientes vírgenes a tratamiento contra pacientes previamente tratados y pacientes co-infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y no co-infectados con VIH. Estos factores fueron introducidos en una meta-regresión, con RVS como desenlace, para identificar las principales fuentes de heterogeneidad y ajustar por covariantes (Stata 13.9; StataCorp, Colleague Station, TX). Posterior a la identificación de fuentes de heterogeneidad se calculó la estimación del efecto corregido fue calculada para subgrupos homogéneos y se calculó estimación de efectos aleatorios para estimar el efecto global de la medida.

El manejo de datos y análisis se realizó en RevMan 5.2 (The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark) y la meta-regresión con Stata 13.0.

Para evaluar la confiabilidad del meta-análisis en RVS con inhibidores de proteasa + PR, se calculó el tamaño de la información requerida por análisis de ensayo secuencial (TSA, RM5 Converter, the Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark) [18]. Asumimos una reducción de tasa de riesgo (RR) de 32% en la intervención experimental y niveles de error estadístico de 5% para alfa y 20% para beta (poder 80%) respectivamente. Cuando el tamaño de la información acumulada en la meta-análisis era menor que el tamaño de la información requerida, la meta para mantener la significancia estadística se calculó por el límite de O'Brien-Fleming. Para identificar el evento adverso más común, las tasas de riesgo (RR), intervalos de confianza y números necesarios a dañar (NND) fueron calculados.

6. Resultados

Un total de 356 estudios fueron identificados en la estrategia de búsqueda inicial, 289 de los suplementos de las reuniones internacionales, 46 estudios en PubMed y 21 de EMBASE. Un total de 250 fueron excluidos: 167 estaban repetidos, 49 utilizaron otro inhibidor de proteasa distinto a BOC y TLV, 8 reportaron otros desenlaces, 7 no reportaron cual inhibidor de proteasa se utilizó, 7 no reportaron el número de pacientes, 7 no reportaron el genotipo viral, 2 no recibieron tratamiento concomitante con PR, 2 no reportaron metodología y 1 estudio fue en sujetos sanos.

Después de una exhaustiva revisión de los 106 estudios potenciales, 33 cumplieron los criterios de inclusión y se utilizaron para la evaluación de los desenlaces. Más de un estudio se incluyó en la evaluación de varios desenlaces (Figura 1). Las características de los estudios incluidos se encuentran en la tabla 1.

El riesgo de sesgo y la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte se clasificó como de bajo riesgo de sesgo y como confuso solo en 4 estudios y como mediana calidad en la mayoría de las cohortes (Figura 2).

6.1 Evaluación de eficacia de los inhibidores de proteasa (BOC y TLV)

Un total de 16 estudios fueron incluidos para este desenlace; 12 ensayos clínicos controlados [19-22] los cuales compararon BOC + PR y TLV + PR. Un total de

6,922 pacientes fueron evaluados en el meta-análisis: 5,293 de ensayos clínicos controlados y 1,629 de estudios de cohorte.

La RVS fue mayor en pacientes con inhibidor de proteasa + PR que en pacientes únicamente con PR (RR, 2.07; IC 95% 1.72-2.5; I^2 77%) (figura 3). Cuando se analizó por separado, la RVS fue mayor para BOC + PR (RR 1.95, IC 95% 1.70-2.22, I^2 69.8%) y con TLV + PR (RR 1.77, IC 95% 1.61-1.95, I^2 78.9%) que tratamiento dual con PR (tabla 2). Para la comparación de la RVS entre BOC + PR contra TLV + PR 4 cohortes fueron evaluadas pero no se encontró diferencia estadística para RVS (RR 0.93, IC 95% 0.81-1.07, I^2 35%) (Figura 4).

En el análisis por subgrupos los pacientes vírgenes a tratamiento presentaron menor probabilidad de presentar RVS en el grupo de inhibidor de proteasa + PR en comparación con PR (RR 1.67; IC 95% 1.54-1.82, I^2 0%) comparado con pacientes con tratamiento previo (RR 3.47; IC 95% 2.78-4.33; I^2 0%). La RVS para los pacientes co-infectados con VIH que recibieron inhibidor de proteasa + PR comparado con PR únicamente contra lo no co-infectados con VIH no presentaron diferencia estadística (RR 1.83; IC 95% 1.26-2.65; I^2 0% y RR 1.83; IC 95% 1.69-1.98; I^2 79% respectivamente). En la meta-regresión el único factor estadísticamente significativo fue el uso previo de PR. Los pacientes vírgenes a tratamiento presentaron 52% menos probabilidad de alcanzar RVS que pacientes previamente tratados (IC 95% 0.38-0.61) (tabla 2). El análisis de ensayo secuencial mostró efectos benéficos de la intervención en cuanto a alcanzar RVS y también el puntaje acumulado Z y límite de O'Brien-Fleming (figura 5).

6.2 Evaluación de seguridad con inhibidores de proteasa

Un total de 11 ensayos clínicos [10, 23-32] y 2 cohortes [33, 34] fueron incluidos con un total de 6,474 pacientes. El aumento del riesgo de presentar cualquier evento adverso con inhibidor de proteasa + PR contra PR únicamente bajo (RR 1.01; IC 95% 1-1.03; NND 77). Los eventos adversos más frecuentes con inhibidor de proteasa + PR fueron: trombocitopenia (RR 2.25; IC 95% 1.79-2.83; NND 4.3), anemia (RR 1.67; IC 95% 1.53-1.83; NND 5.2), rash (RR 1.53; IC 95% 1.36-1.72; NND 9.48) y prurito (RR 1.39; IC 95% 1.25-1.55; NND 11.46). Eventos adversos menos frecuentes fueron neutropenia, fatiga y muerte. La tasa de discontinuación por eventos adversos fue mayor para el grupo de inhibidor de proteasa + PR que PR únicamente (RR 1.69, IC 95% 1.36-2.19, NND 18) (tabla 3).

6.3 Evaluación de predictores de respuesta viral sostenida

Un total de 6 estudios fueron incluidos para este análisis (4 reportes de caso, 2 ensayos clínicos [27, 35-39] con un total de 2, 902 pacientes fueron analizados. El genotipo TT de interleucina 28 (IL-28) se reportó como factor pronóstico de RVS en dos reportes de caso de Karino [35] y Ogawa [39] con una tasa de riesgo (OR) de 16.46 (IC 95% 4.38-61.78, $p < 0.001$) y 5.93 respectivamente. En los dos estudios aleatorizados multicentricos los predictores significativos de respuesta fueron: raza negra (OR 0.5; IC 95% 0.3-0.7; $p < 0.001$), RNA basal $\leq 400\ 000$ UI/ml (OR 3.9; IC 95% 2.1-7.1, $p < 0.001$), edad < 40 años (OR 1.5; IC 95% 1-2.1, $p < 0.03$), ausencia de cirrosis (OR 2.5; IC 95% 1.4-4.6, $p < 0.003$) y uso de estatinas (OR 3.4,

IC 95% 1.1-10.7, p 0.04). La carga viral de RNA indetectable con el primer episodio de anemia mostró un efecto favorable en la RVS (OR 4.91; IC 95% 3.17-7.61; p 0.0001). Otros factores asociados con RVS reportados fueron: carga viral indetectable a la semana 2 de tratamiento [37] y niveles bajos de IL-6 [38] (tabla 4).

6.4 Variantes asociadas resistencias

Se incluyeron un total de 11 estudios que reportaron variantes asociadas a resistencia de inhibidores de proteasa: 1 ensayo clínico [23] y 10 reportes de caso [23, 40-49] con un total de 1,255 pacientes. Las variantes virales asociadas a recaída fueron V36A/M, T54A y A156S, para progresión viral V36+R155K y A156T. Estudios de cohortes comparativas mostraron variantes asociadas a resistencia de BOC las cuales fueron V36A, T54A, V55A y T54S+R155K. Las variantes asociadas a resistencia de TLV fueron V36M, V36A y A156T. Volpe y colaboradores [44] reportaron variantes resistentes a TLV y BOC en 500 muestras y encontraron una resistencia predeterminada en 23% de los pacientes con genotipo viral 1a y 24% en genotipo 1b. Las variantes más comunes fueron R155k (12.8%, V36M (11.6%), T54S (4.2%), R155K + V36M (9.8%) T54S + V551 (1.4% y R155K+T54S (1.6%) (Tabla 5).

7. Discusión

Esta revisión sistemática y meta-análisis evaluó los riesgos y beneficios de los inhibidores de proteasa en el tratamiento de infección crónica por VHC genotipo 1. Nos enfocamos en la identificación de subgrupos de pacientes que se pudieran beneficiar mayormente con el abordaje terapéutico con BOC y TLV con PR. El análisis secuencial de ensayo confirma una RVS superior con el uso de inhibidor de proteasa + PR comparado con PR únicamente. La meta-regresión mostró un mayor beneficio en pacientes previamente tratados con PR. La suma de algunas variables pueden ayudar al clínico a personalizar el tratamiento con IP. Estos hallazgos deben ser considerados partiendo de que los nuevos antivirales de acción directa no son aplicables o sustentables como en la mayoría de los países con pacientes infectados con VHC. Como los pacientes previamente tratados con PR tiene buenas tasas de RVS con BOC y TLV el uso inicial con doble terapia con PR aun es viable, de manera que dejemos el uso de estos dos inhibidores de proteasa como alternativa y reservemos los nuevos medicamentos para pacientes muy seleccionados. Las características individuales de cada paciente deben guiar la selección de las opciones terapéuticas existentes. El análisis secuencial de ensayo con los datos disponibles confirma la certeza acerca de la RVS global con inhibidores de proteasa + PR contra PR.

La información anterior lleva al análisis de otros desenlaces importantes que puedan ayudar al clínico a seleccionar a los mejores candidatos para esta terapéutica. En un meta-análisis previo, Park et al sugirió que el tratamiento con inhibidores de proteasa + PR podría ser más efectivo que en pacientes

previamente tratados que en vírgenes a tratamiento [11]. Esto es sorprendente considerando que la combinación de estos medicamentos debe ser por lo menos tan efectiva en vírgenes a tratamiento porque el efecto del inhibidor de proteasa debe añadir su efecto a PR. Este hallazgo contradictorio se puede atribuir a confusores porque Park et al. estratificó de acuerdo al tratamiento previo pero no controló otros factores importantes tales como infección por VIH, tipo de inhibidor de proteasa (BOC o TLV), tipo de estudio y si el paciente era o no virgen a tratamiento con PR. Por esta razón nosotros realizamos la meta-regresión, para controlar estas potenciales fuentes de heterogeneidad. La meta-regresión confirmó los resultados de Park et al. porque los pacientes vírgenes a tratamiento presentaron una probabilidad 52% menor de alcanzar una RVS que los pacientes previamente tratados con PR. La explicación para estos hallazgos radica en la RVS de los grupos control, los cuales fueron tratados con PR no con placebo. Los pacientes tratados con PR tienen menor probabilidad de alcanzar una RVS con una nueva ronda de PR (tasa de RVS 17%), mientras que los pacientes vírgenes a tratamiento tratados con PR tienen mucha mayor probabilidad (tasa de RVA 41%). Esta diferencia explica porque el RR para inhibidor de proteasa + PR es mayor en pacientes previamente tratados que en vírgenes a tratamiento, aún cuando la RVS para inhibidor de proteasa + PR en pacientes previamente tratados (tasa RVS 62%) es similar a la alcanzada en pacientes vírgenes a tratamiento (tasa RVS 70%). Por lo tanto, la aparente diferencia entre pacientes vírgenes y previamente tratados fue observable únicamente en términos relativos y no absolutos.

No hay suficiente información para identificar diferencias entre BOC y TLV. La meta-regresión demostró una falta de efecto del tipo de inhibidor de proteasa en la

RVS global. Además de realizar una comparación indirecta, comparamos los datos de los estudios de cohorte y este análisis confirma la información derivada de la meta-regresión. La falta de diferencia entre BOC y TLV puede facilitar al clínico las decisiones, las cuales pueden estar basadas en el costo y disponibilidad en cada escenario específico.

Algunos predictores de RVS en pacientes tratados con inhibidores de proteasa + PR tales como genotipo TT de IL-28, grado de fibrosis, respuesta viral rápida y carga viral han sido reportados [12]. También encontramos que la carga viral de RNA de VHC indetectable con el primer episodio de anemia, el RNA VHC indetectable a la semana 2 de tratamiento, niveles bajos de IL-6 y uso concomitante de estatinas son importantes predictores de RVS. La mayoría de estas variables son fáciles de evaluar en la práctica clínica común y pueden ayudar al clínico a individualizar el tratamiento [50]. Sin embargo, la calidad de la evidencia a pesar de estos predictores es limitada y mas estudios son necesarios para confirmarlos.

Por último, identificamos importantes áreas para futura investigación. Encontramos 11 estudios con las mismas variantes asociadas a resistencia de inhibidores de proteasa, las cuales incluyen: V36A/M, T54A, V55A, R155K/T/Q, A156S, A156V/T y V170A para BOC y V170A para TLV [51]. El estudio de estas variantes es importante, particularmente para pacientes vírgenes a tratamiento a quienes la presencia de variantes resistentes basal puede alcanzar hasta un 18% [52, 53] y para aquellos pacientes co-infectados con VIH quienes tienen mayor riesgo de presentar algunas de estas variantes [54].

El escenario global no es tan alentador como el que ofrecen los nuevos inhibidores de polimerasa análogos de nucleóticos NS5B, sin embargo hasta que la industria, el gobierno y las sociedades médicas no otorguen certeza de la disponibilidad de estos medicamentos y los precios continúen poco costeables para la mayoría de la población mundial infectada, la mayoría de los pacientes deberán seguir siendo tratados con estas opciones disponibles.

Se necesita más investigación para optimizar recursos económicos. Estas recomendaciones están basadas en disminuir el riesgo de eventos adversos y otorgar mejores tasas de RVS, sin embargo no hay suficiente información acerca de las estrategias necesarias para identificar los mejores candidatos para recibir PR. A aquellos pacientes que experimentaron falla a tratamiento se les deben de los inhibidores de proteasa + PR , dejando a los nuevos medicamentos reservados como alternativa. Consideramos que 3 años de uso de BOC y TLV son una experiencia limitada [52] y un escenario muy difícil para ser categóricos con su uso o no.

Este meta-análisis muestra algunas limitaciones tales como que algunos estudios incluyeron poblaciones seleccionadas, estudios observacionales en los desenlaces secundarios y que solo incluyó estudios en idioma Inglés.

8. Conclusiones

Esta revisión sistemática y meta-análisis apoya la superioridad del uso de cualquier inhibidor de proteasa de primera generación, boceprevir o telaprevir, para alcanzar RVS en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1. Proponemos que pacientes previamente expuestos a PR son buenos candidatos

para recibir estos medicamentos. Hemos identificado algunas variables que pueden ayudar al clínico a seleccionar mejor los candidatos para los distintos esquemas de tratamiento y ofrecen alternativas reales en escenarios no incluidos en las guías clínicas actuales.

9. Bibliografia

1. Deuffic-Burban, S., et al., *Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in the United States*. J Viral Hepat, 2007. 14(2): p. 107-15.
2. Singal, A.G., et al., *A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. 8(3): p. 280-8, 288 e1.
3. Manns, M.P., et al., *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial*. Lancet, 2001. 358(9286): p. 958-65.
4. *Guidelines For The Screening, Care And Treatment Of Persons With Hepatitis Infection*. World Health Organization, 2014. http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
5. Jayasekera, C.R., et al., *Treating hepatitis C in lower-income countries*. N Engl J Med, 2014. 370(20): p. 1869-71.
6. Shah, N., T. Pierce, and K.V. Kowdley, *Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C*. Expert Opin Investig Drugs, 2013.
7. *AASLD and IDSA Launch Web-Based Recommendations for Testing, Managing, and Treating HCV*. AASLD, 2014(<http://www.aasld.org/NEWS/013014/Pages/AASLDandIDSA.aspx>).
8. Yokoyama, S., et al., *Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial*. J Viral Hepat, 2014. 21(5): p. 348-56.
9. Pearlman, B.L. and C. Ehleben, *Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor*. Hepatology, 2014. 59(1): p. 71-7.
10. Jacobson, I.M., et al., *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2011. 364(25): p. 2405-16.
11. Park, C., S. Jiang, and K.A. Lawson, *Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2014. 39(1): p. 14-24.
12. Coppola, N., et al., *Peg-Interferon Plus Ribavirin with or without Boceprevir or Telaprevir for HCV Genotype 1: A Meta-Analysis on the Role of Response Predictors*. PLoS One, 2014. 9(4): p. e94542.
13. Chou, R., et al., *Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review*. Annals of internal medicine, 2013. 158(2): p. 114-23.
14. Lawitz, E.J. and F.E. Membreno, *Response-Guided Therapy in Patients with Genotype 1 HCV: Current Status and Future Prospects*. J Gastroenterol Hepatol, 2014.
15. Jensen, D.M., et al., *Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy*. Hepatology, 2006. 43(5): p. 954-60.
16. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. BMJ, 2011. 343: p. d5928.
17. G.A., W., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa Hospital Research Institute.

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp(Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa).

18. Thorlund, K., *User manual for trial sequential analysis (TSA)*. Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Copenhagen, Denmark. 2011: p. 1-115.
19. Coilly, A., et al., *Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience*. J Hepatol, 2014. 60(1): p. 78-86.
20. Hezode, C., et al., *Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890*. J Hepatol, 2013. 59(3): p. 434-41.
21. Akiyama, M.J., et al., *New triple therapy for chronic hepatitis C: real life clinical experience in a community setting*. Hawaii J Med Public Health, 2013. 72(9 Suppl 4): p. 6-13.
22. Backus, L.I., et al., *Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. 39(1): p. 93-103.
23. Hezode, C., et al., *Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection*. N Engl J Med, 2009. 360(18): p. 1839-50.
24. McHutchison, J.G., et al., *Telaprevir for previously treated chronic HCV infection*. N Engl J Med, 2010. 362(14): p. 1292-303.
25. McHutchison, J.G., et al., *Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2009. 360(18): p. 1827-38.
26. Bacon, B.R., et al., *Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011. 364(13): p. 1207-17.
27. Poordad, F., et al., *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011. 364(13): p. 1195-206.
28. Zeuzem, S., et al., *Telaprevir for retreatment of HCV infection*. N Engl J Med, 2011. 364(25): p. 2417-28.
29. Sulkowski, M., et al., *Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial*. Lancet Infect Dis, 2013. 13(7): p. 597-605.
30. Kumada, H., et al., *Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan*. J Hepatol, 2012. 56(1): p. 78-84.
31. Flamm, S.L., et al., *Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. 11(1): p. 81-87 e4; quiz e5.
32. Sulkowski, M.S., et al., *Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2013. 159(2): p. 86-96.
33. Singh, G., *The Real Life Experience With the Development and Management of Anemia in the Era of Protease Inhibitors for Chronic Hepatitis C Infection* Gastroenterology, 2013. 144(5): p. S-1136.
34. Sulkowski, M., *Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ ribavirin with or without boceprevir is associated with higher svr rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients* J Hepatol 2011. 54(Supplement 1, 476): p. 594.
35. Karino, Y., *Analysis of the optimal TVR dose per weight judging from anemia during PEG-IFN/RBV/TVR combination therapy* J Hepatol 2013. 58(Supplement): p. S338.

36. Lawitz, E., *Timing and magnitude of ribavirin dose reduction (RBV DR) do not impact sustained virologic response (SVR) rates with boceprevir (BOC) + peginterferon alfa-2b / ribavirin (P/RBV) in the Anemia Management Study in chronic HCV genotype 1 patients* Hepatology, 2012. 56(4): p. 1144A.
37. Purohit, T., *Is Week 1 (W1) and Week 2 (W2) Monitoring Helpful in Patients Treated for Chronic Hepatitis C With Pegylated Interferon, Ribavirin and a Protease Inhibitor.* Gastroenterology 2013. 144(Supplement 1): p. S983-S984.
38. Asahina, Y., *Serum Interleukin-6 levels during treatment correlate with resistance to Telaprevir based triple therapy in chronic hepatitis C.* J Hepatol, 2013. 58(Supplement 1): p. S321.
39. Ogawa, E., *Impact of the viral kinetics of chronic hepatitis C patients treated with telaprevir in combination with Pegylated Interferon A2b and Ribavirin.* . J Hepatol, 2013. 58(Supplement 1): p. S-632.
40. Susser, S., et al., *Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir.* J Clin Virol, 2011. 52(4): p. 321-7.
41. Hoffmann, L., et al., *Dynamics of resistance mutations to NS3 protease inhibitors in a cohort of Brazilian patients chronically infected with hepatitis C virus (genotype 1) treated with pegylated interferon and ribavirin: a prospective longitudinal study.* Virol J, 2013. 10: p. 57.
42. Thomas, X.V., *Long-Term Follow-Up Of Chronic Hepatitis C Infected Patients Treated With Telaprevir: Evaluation Of Persistence Of Resistant Variants By Ultra-Deep Sequencing.* J Hepatol 2011. 54(Supplement 1): p. S490-S491.
43. Pinson, P., *Dynamics Of Hcv Quasispecies During Telaprevir Treatment Dissected Using Ultra-Deep Pyrosequencing: Treatment Failure In 100% Of Genotype 1a Patients.* J Hepatol 2012. 56(Supplement 2): p. S614.
44. Volpe, J.M., *Cross-sectional Assessment of Telaprevir and Boceprevir resistance-associated mutations of 500 clinical samples submitted for HCV NS3/4A protease inhibitor drug resistance testing in the US.* . Hepatology 2012. 54(Supplement 1): p. 1144A.
45. Velazquez, C., *Timing And Characteristics Of Drug Resistance Mutations (Drms) In Chronic Hepatitis C Patients During And After Treatment With Protease Inhibitor Therapy At A Single Centre.* J Hepatol 2013. 58(Supplement): p. S632.
46. Messina, E., *Amino Acid Change In The Positions Associated With Protease Inhibitors Resistance Is Less Frequent In Genotype 3 Than In Genotype 1 Hcv Natural Strain.* J Hepatol, 2013. 58(Supplement 1): p. S632.
47. Galmozzi, *Clinical implications of baseline population sequencing of the NS3 protease in HCV-1 partial or null-responders to Peg-interferon/ribavirin.* . Dig Liver Dis, 2013. 45(Supplement 1): p. S54.
48. Cento, V., *HCV Kinetics And Quasispecies Evolution Within The First Hours Of Telaprevir-Based Triple Therapy In Previously Treated Hcv-Patients.* J Hepatol 2013. 58(Supplement 1): p. S632.
49. Cento, V., *Correlation Of Early Detection Of Hcv Ns3-Resistance And Virological Failure In Patients Treated With Triple Therapy Including Telaprevir Or Boceprevir.* J Hepatol, 2013. 58(Supplement 1): p. S632.
50. Rau, M., K. Baur, and A. Geier, *Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C.* Viruses, 2012. 4(12): p. 3281-302.

51. Halfon, P. and S. Locarnini, *Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors*. J Hepatol, 2011. 55(1): p. 192-206.
52. Chen, E.Y., et al., *A small percentage of patients with hepatitis C receive triple therapy with boceprevir or telaprevir*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. 11(8): p. 1014-20 e1-2.
53. Bartels, D.J., et al., *Hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to direct-acting antivirals (DAAs) were rarely observed in DAA-naive patients prior to treatment*. J Virol, 2013. 87(3): p. 1544-53.
54. Leggewie, M., et al., *Natural NS3 resistance polymorphisms occur frequently prior to treatment in HIV-positive patients with acute hepatitis C*. AIDS, 2013. 27(15): p. 2485-8.
55. Sulkowski, M., *Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa- 2a/Ribavirin in HCV/HIV Co-infected Patients: SVR24 Final Study Results*. Hepatology 2012. Volume 56(Supplement 1): p. 1144A.

Figura 1 Algoritmo de selección de estudios

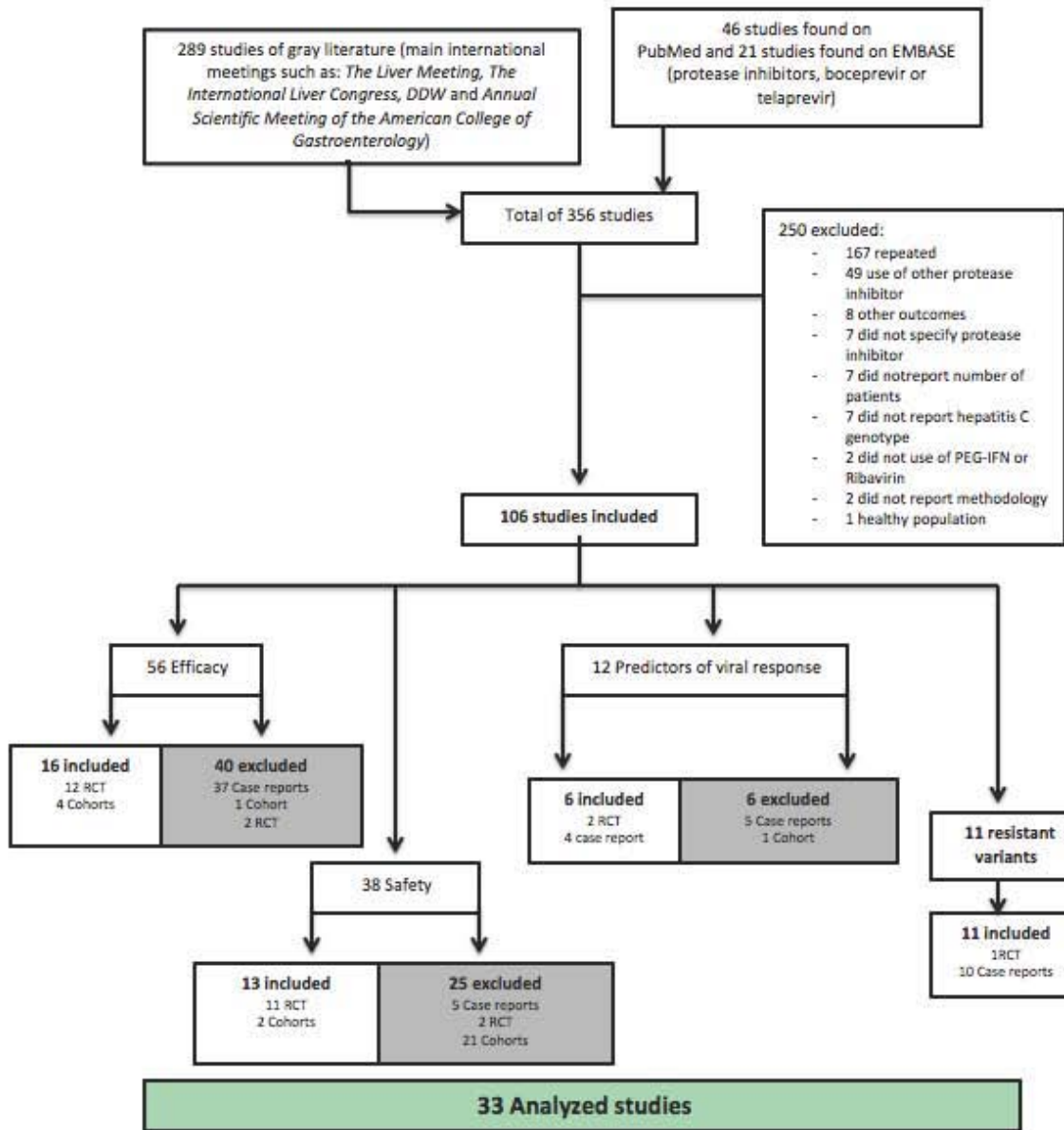


Figura 2 Calidad de ensayos clínicos y estudios de cohorte

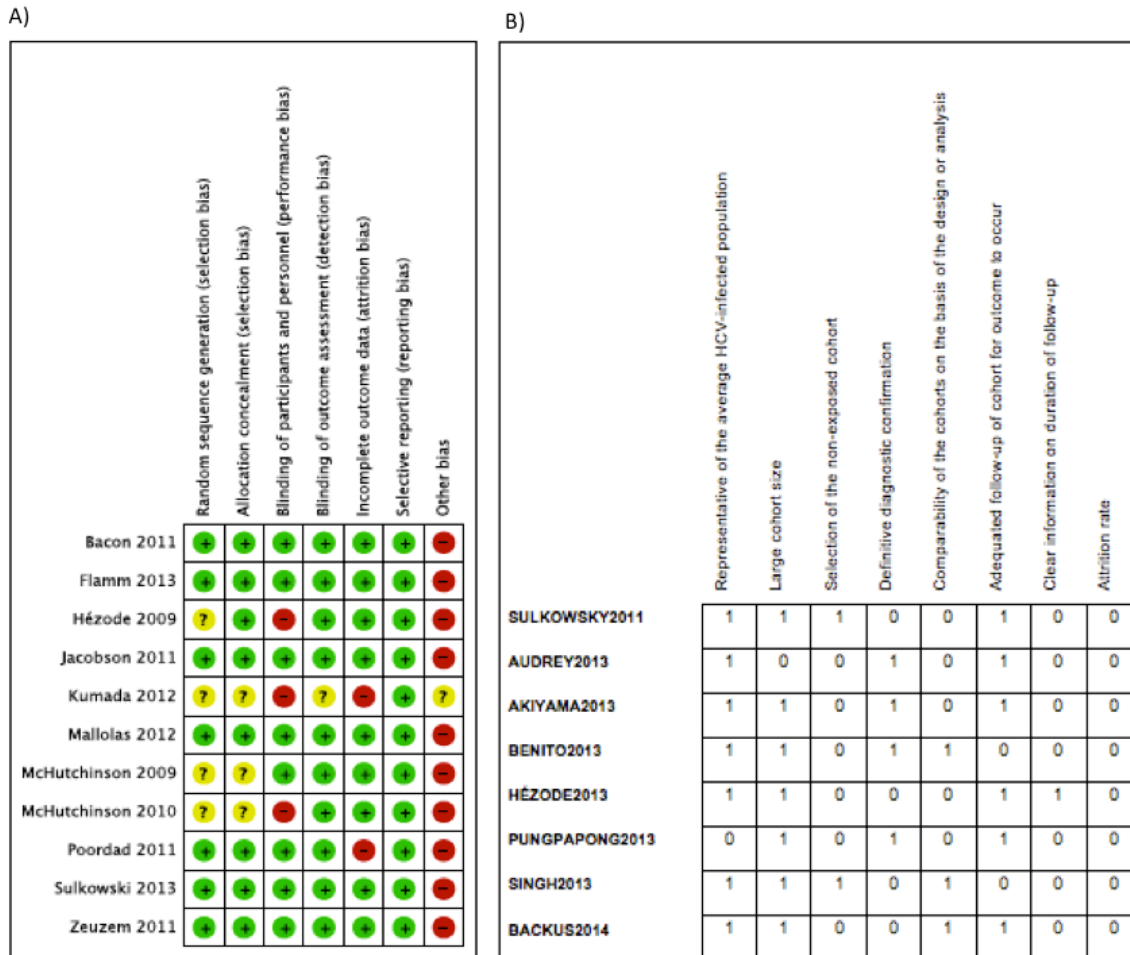


Figura 3 Forrest Plot con respuesta viral sostenida con IP+PR vs PR

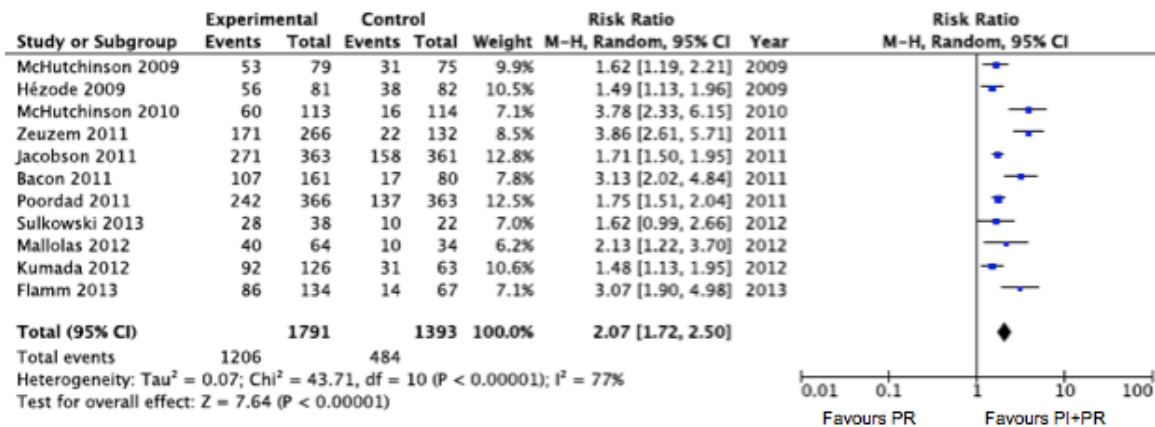


Figura 4 Comparación entre BOC +PR vs TLV + PR

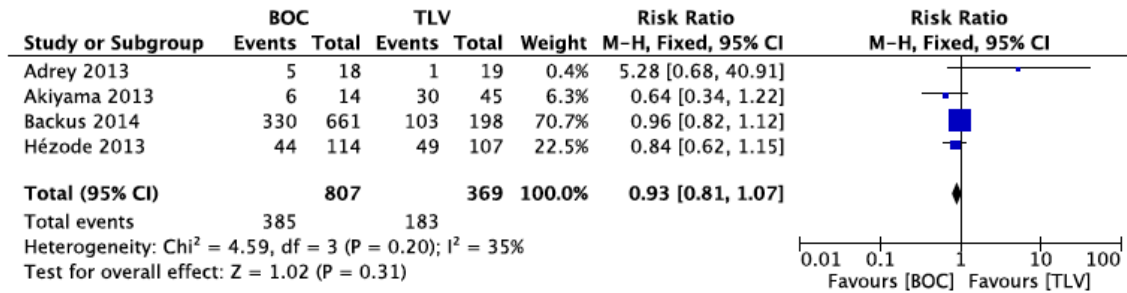


Figura 5 Análisis secuencial de ensayo asumiendo reducción de riesgo relativo 32% en la intervención experimental con niveles de error estadístico de 5% alfa y 20 beta (poder 80%)

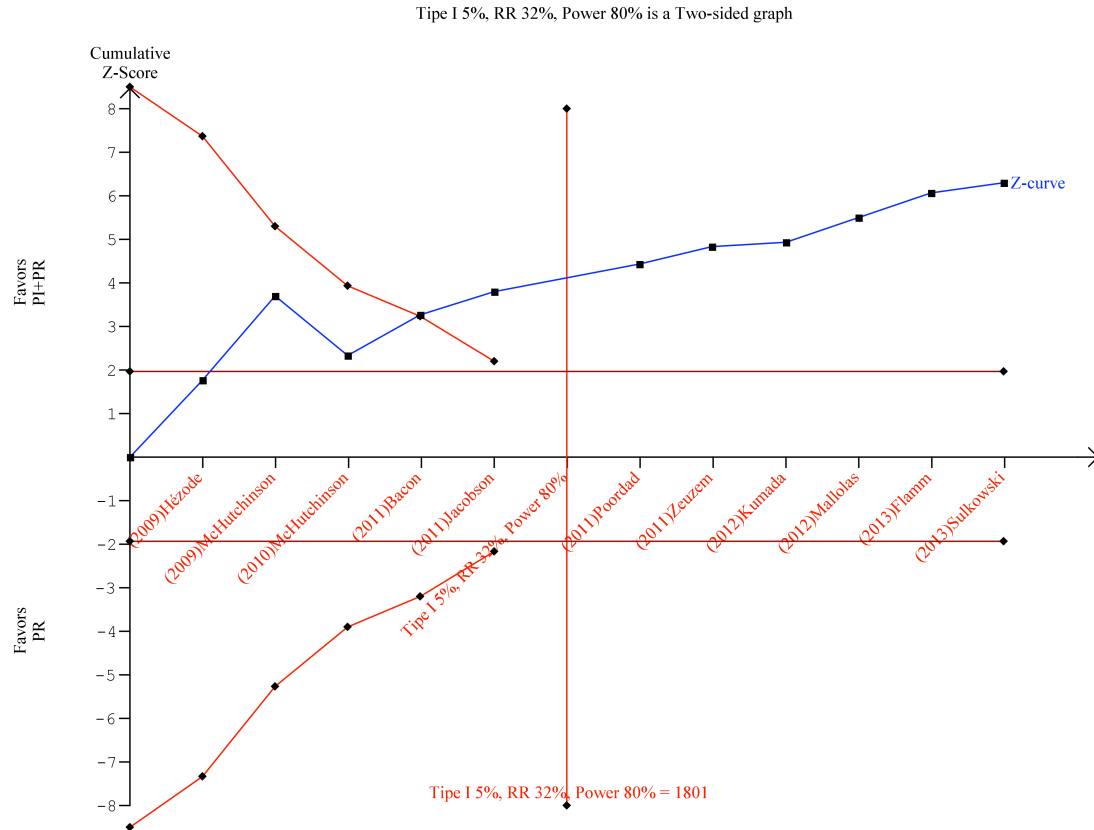


Tabla 1 Características de los estudios incluidos

Ref	Author	PI	Design (Name)	Country	n	Ef	Sf	Pr	Rt
[2 3]	Hezode	TLV	Phase 2, randomized, partial double-blind, placebo-controlled (PROVE 2)	France, Germany, England, Austria	32 3	*	*		*
[2 5]	McHutchi nson	TLV	Phase 2, randomized, partial double-blind, placebo-controlled (PROVE 1)	USA, England	25 0	*	*		
[2 4]	McHutchi nson	TLV	Phase 2, randomized, partial double-blind, placebo-controlled (PROVE 3)	Germany, Canada, USA, Netherlands	45 3	*	*		
[2 6]	Bacon	BO C	Clinical trial (RESPOND 2)	USA, France, Germany, Spain	40 3	*	*		
[2 7]	Poordad	BO C	Clinical trial (SPRINT 2)	USA, Italy, Germany, France	14 72	*	*	*	
[1 0]	Jacobson	TLV	Clinical trial (ADVANCE)	England, USA, France, Poland, Italy, Austria, Israel, Argentina, Canada, Germany France, USA, Israel	10 88	*	*		
[3 4]	Sulkowsk i	BO C	Cohort		10 97		*		
[4 0]	Susser	BO C & TLV	Case report	Germany	82				*
[2 8]	Zeuzem	TLV	Clinical trial (REALIZE)	Germany	66 2	*	*		
[5 5]	Sulkowsk i	TLV	Clinical trial Phase 2 trial	USA, Germany, France	60	*			
[4 2]	Thomas	TLV	Case report	Holland, USA	14				*
[2 9]	JMallolas	BO C	Clinical trial	France, Argentina, USA	99	*	*		
[3 2]	Sulkowsk i	TLV	Clinical trial, phase 2	Spain, Germany, France, England	62	*	*		
[4 3]	Pinson	TLV	Case report	France	17				*
[3 6]	Lawitz	BO C	Clinical trial	USA	68 7			*	
[3 0]	Kumada	TLV	Clinical trial	Japan	22 0	*	*		
[4 4]	Volpe	BO C & TLV	Case report	USA	50 0				*
[1 9]	Coilly	BO C & TLV	Cohort	France	37	*			
[2 0]	Hezode/F ointaine	BO C & TLV	Cohort (CUPIC)	France	67 4	*			
[4	Velazque	BO	Case report	England	59				*

5]	z	C & TLV						
[4 6]	Messina	BO C & TLV	Case report	Italy	74			*
[3 9]	Ogawa	TLV	Case report	Japan	40 6			*
[4 7]	Galmozzi	BO C & TLV	Case report	Italy	36			*
[4 1]	Hoffmann	BO C & TLV	Case report	Brazil	68			*
[2 2]	Backus	BO C & TLV	Cohort	USA	85 9	*		
[2 1]	Akiyama	BO C & TLV	Cohort	Hawaii	59	*		
[3 3]	Singh	BO C & TLV	Cohort	USA	14 4		*	
[3 1]	Flamm	BO C	Clinical trial	USA, France	20 1	*	*	
[3 7]	Purohit	BO C & TLV	Case report	¿?	71			*
[4 8]	Cento	TLV	Case report	Italy	12			*
[4 9]	Cento	BO C & TLV	Case report	Italy	70			*
[3 8]	Asahina	TLV	Case report	Japan	17 2			*
[3 5]	Karino	TLV	Case report	Japan	94			*

Tabla 2 Análisis por subgrupos de inhibidores de proteasa + PR vs PR

Outcome	Number of Trials	RR	95% CI	I ² %
Boceprevir	4	1.95	1.70-2.22	69.8
Telaprevir	7	1.77	1.61-1.95	78.9
Naïve patients	7	1.67	1.54-1.82	0
Pretreated patients	4	3.47	2.78-4.33	0
HCV + HIV coinfection	2	1.83	1.26-2.65	0
HCV monoinfection	9	1.83	1.69-1.98	79

Tabla 3 Análisis de seguridad con el uso de IP + PR vs PR

	RR	95% CI	P	NNH
Any AE	1.01	1.00-1.03	.006	77.594
Anemia	1.67	1.53-1.83	<.001	5.286
Neutropenia	1.09	1.00-1.18	.06	NC
Thrombocytopenia	2.25	1.79-2.83	<.001	4.373
Rash	1.53	1.36-1.72	<.001	9.482
Pruritus	1.39	1.25-1.55	<.001	11.469
Death	0.82	0.24-2.84	.75	NC
Fatigue	1.02	0.96-1.09	.47	NC
DC due to AE	1.69	1.36-2.10	<.001	18.036

Tabla 4 Predictores de respuesta viral

Ref	Year	Drug	Design	n	Predictor of Viral Response	SVR OR (95% CI)
[35]	2013	TLV	Case report	94	IL-28 TT	16.4 (4.38-61.7)
[27]	2011	BOC	Randomized controlled trial (SPRINT 2)	1097	Black vs Nonblack	0.5 (0.3-0.7)
					Baseline HCV RNA \leq 400,000 IU/ml	3.9 (2.1-7.1)
					Age < 40 y vs > 40 y	1.5 (1.0-2.1)
					No cirrhosis vs cirrhosis	2.5 (1.4-4.6)
					Statin use	3.4 (1.1-10.7)
[36]	2012	BOC	Randomized, multicenter, open-label trial	687	HCV RNA undetectable at the first anemia episode	4.91 (3.2-7.6)
[37]	2013	BOC & TLV	Case report	71	Undetectable viral load w2	Not expressed
[38]	2013	TLV	Case report	172	Low IL-6 on treatment levels	Not expressed
[39]	2013	TLV	Case report	406	IL 28 TT	5.9 (Not available)
					Viral response at week 4	5 (Not available)

Tabla 5 Variantes asociadas a resistencia

Ref	Drug	n	Type of Response Failure	Associated Variants
[23]	TLV	323	Relapse Breakthrough	V36A/M, T54A, A156S V36+R155K, A156T
[40]	BOC & TLV	28	Did not achieve SVR	B: V36A, T54A, V55A, T54S+R155K T: V36A/M, A156T
[42]	TLV	14	Did not achieve SVR	T54A/S, V36M
[43]	TLV	17	Failed to eradicate HCV at week 4 and 12	V54A, Q80R/K, R155K/T/Q, A156S/T/V, Q80K
[41]	BOC & TLV	68	Relapse	V36L, T54S and V55A
[47]	BOC & TLV	36	Partial or null response	V36A, 171V, T72I y Q86
[48]	TLV	12	RNA decay within the first 24 hours	T54S
[49]	BOC & TLV	70	Absence of response week 4 Viral failure at 48 hours	T54S, V36L V36M, A156T, R155K V36M+R155K
[44]	BOC & TLV	500	Predicted resistance	R155K, V36M, T54S, R155K+V36M, T54S+V55I, R155K+T54S
[46]	BOC & TLV	72	Natural chains-resistant variants Coinfection HIV	G1 than G3 (p 0.03) Coinfected HCV/HIV (23%) Monoinfected HCV (63%)
[45]	TLV	59	Viral failure, drug resistant mutation	AL155 and V36A NS3