

Actualización en el tratamiento del virus de la Hepatitis C

VOLUMEN 1

Medina Comas, R; Briegas Morera, D

ISSN: 2255-2952

NÚMERO 29 - 03/2015

Editores: Rangel Mayoral JF; Estepa Alonso, MJ; Liso Rubio, FJ.

Depósito Legal: BA-069/09

La infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) continúa como una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el globo. El impacto del virus sobre la salud a largo plazo del portador es muy variable, oscilando entre la total ausencia de síntomas, con mínimos cambios histológicos, hasta el desarrollo de fibrosis extensiva con o sin carcinoma. El virus afecta a unos 180 millones de personas en todo el mundo, con tasas más elevadas en países en vías de desarrollo de África y Asia, donde puede alcanzar una prevalencia del 15%. La incidencia global anual es de 3-4 millones de nuevos casos. En España, las estimaciones son erráticas y escasas; una de las aproximaciones más recientes es de 2006, y cifra entre 480,000 y 760,000 (1.6 - 2.6%) la prevalencia de la enfermedad. En el mundo desarrollado, la vía parenteral continúa como la principal forma de transmisión; otras vías importantes son la sexual y la vertical.

Al igual que ocurrió con el tratamiento del VIH en los años noventa, la terapéutica del VHC se encuentra en plena revolución. Por aquella fecha, los estándares de tratamiento estaban basados en el uso de interferones, que sólo en combinación con ribavirina llegaron a alcanzar resultados aceptables en ciertos genotipos, no así en los más comunes (1a y 1b). En 2012 aparecen los primeros agentes de acción directa, moléculas como boceprevir o telaprevir, dirigidas contra la proteasa del virus, que en combinación con interferón y ribavirina aumentaron el éxito en los genotipos más resistentes. Lo hacían con un coste muchas veces inasumible en el plano de su seguridad, con efectos secundarios dermatológicos y hematológicos muy frecuentes y, en ocasiones, graves. Recientemente, y tras más de medio

centenar de moléculas derivadas, aterrizan en la terapéutica nuevos fármacos (*vide infra*) que desplazan radicalmente a los anteriores por sus sorprendentes resultados en ensayos clínicos (tasas de curación superiores al 95% en casi todos los grupos) y su incomparable perfil de seguridad (con apenas efectos adversos). Motivos que están detrás de su elevadísimo precio, que provoca un gran impacto en los recursos sanitarios y dificulta en la actualidad, junto con otras causas como la escasez de recursos humanos, tratar a todos los pacientes infectados. Habida cuenta de ello, las distintas guías de práctica clínica establecen una serie de recomendaciones que ayudan a la priorización en el reparto de los recursos. Las guías de 2015 de la European Association for the Study of the Liver (EASL), que indican el tratamiento en todos los pacientes con enfermedad hepática compensada o descompensada, priorizan entre éstos como se especifica en la figura de abajo.

Sea como fuere, el objetivo del tratamiento del VHC en la actualidad es, como se viene citando, la cura de la enfermedad, que tiene como finalidad prevenir la cirrosis hepática, su descompensación, el hepatocarcinoma, las complicaciones extrahepáticas y, a la larga, la muerte del paciente. Se considera que un paciente se ha curado cuando el ARN viral es indetectable frente a un ensayo de sensibilidad suficiente (umbral de detección de 15 UI/ml) tanto doce como veinticuatro semanas después del fin del tratamiento, cuya duración oscila entre las ocho semanas y los seis meses. En las tablas I y II se especifican las recomendaciones de tratamiento que ejerce la EASL en sus guías más actualizadas a la fecha de edición de este boletín.



Pacientes con grado significativo de fibrosis (F3) o cirrosis (F4), incluyendo aquellos en los que ésta está descompensada.
Pacientes coinfectados con el VIH o el VHB
Pacientes con indicación para trasplante hepático, o aquellos que experimenten recurrencia del VHC tras llevarse a cabo
Pacientes con manifestaciones extrahepáticas significativas
Pacientes con fatiga debilitante
Individuos con conductas favorables a la transmisión (ADVP, prácticas sexuales de riesgo, pacientes encarcelados...)
Mujeres en edad fértil que declaren intención de quedar embarazadas



El tratamiento estaría justificado en caso de fibrosis moderada (F2)
Los casos leves o sin manifestación (F1-F2) pueden ser aplazarse un tiempo
No se recomienda tratar a pacientes con expectativas de vida limitada por comorbilidad no asociada al VHC

Tabla I: Recomendaciones de tratamiento para pacientes de VHC, mono infectados o coinfectados con el VIH, diagnosticados de hepatitis C crónica SIN cirrosis. Válido para pacientes naïve y para aquellos que fracasaron con peginterferón y ribavirina.

	IFN+RBV+SOF	IFN+RBV+SIM	SOF+RBV	SOF+LDP	PTV/R+OBV+DSV	PTV/R+OBV	SOF+SIM	SOF+DCV
1a	12 S	12 S + (☹)		8 - 12 S	12 S (con RBV)		12 S	12 S
1b					12 S			
2		12 S						
3		24 S						
4		12 S + (☹)		12 S		12 S	12 S	
5/6				12 S				

☹ Tras doce semanas de tratamiento, en pacientes naïve o en recaedores se continúa con otras 12 semanas sin simeprevir, que ascienden a 36 en el caso de respondedores parciales o nulos.

Tabla II: Recomendaciones de tratamiento para pacientes de VHC, mono infectados o coinfectados con el VIH, diagnosticados de hepatitis C crónica CON cirrosis compensada (Child - Pugh A). Válido para pacientes naïve y para aquellos que fracasaron con peginterferón y ribavirina.

	IFN+RBV+SOF	IFN+RBV+SIM	SOF+RBV	SOF+LDP	PTV/R+OBV+DSV	PTV/R+OBV	SOF+SIM	SOF+DCV	
1a	12 S	12 S + (☹)		12 S (+RBV)	24 S (+RBV)		12 S (+RBV)	12 S (+RBV)	
1b				24 S*	12 S (+RBV)		24 S	24 S	
2		16-20 S						12 S	
3								24 S (+RBV)	
4		12 S + (☹)			12 S (+RBV) 24 S (+RBV)*		24 S (+RBV)	12 S (+RBV) 24 S	12 S (+RBV) 24 S
5/6									

☹ Tras doce semanas de tratamiento, en pacientes naïve o en recaedores se continúa con otras 12 semanas sin simeprevir, que ascienden a 36 en el caso de respondedores parciales o nulos.

(*) Si existen predictores negativos de respuesta, se recomienda añadir ribavirina al tratamiento de 24 semanas.

Tabla III: Medicación dirigida contra el VIH disponible en el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Peginterferón α-2a <i>Pegasys®</i>	Presentación: Pluma precargada de 180 microgramos Posología: Administración semanal. Efectos adversos: Fatiga, dolor de cabeza, mialgia o síndrome pseudogripal frecuentes. Agravan infecciones y enf. psiquiátricas.
Ribavirina <i>(se dispone del genérico)</i>	Presentación: Comprimidos de 200 mg Posología: Cinco comprimidos diarios (2-0-3) si el peso es inferior a 75 kg; seis (3-0-3) si es igual o superior a dicha marca. Efectos adversos: Muy frecuentes (fatiga, dolor de cabeza, hemólisis o mialgia en >50%; otros: náuseas, insomnio, depresión, alopecia, rash, anemia...) Interacciones ¹ : Poco importantes, mal caracterizadas. Evitar su uso con azatioprina (mielotoxicidad) o estavudina (toxicidad mitocondrial).
Sofosbuvir <i>Sovaldi®</i> <i>(con ledipasvir en Harvoni®)</i>	Presentación: Comprimidos de 400 mg Posología: Administración diaria, siempre a la misma hora, independientemente de la ingesta de alimentos. Efectos adversos: Escasos, como fatiga o dolor de cabeza durante los primeros días. Interacciones ¹ : Bradicardia severa con amiodarona. Evitar uso conjunto con inhibidores de la glucoproteína P (p.ej. rifampicina)
Simeprevir <i>Olysio®</i>	Presentación: Cápsulas de 150 mg Posología: Administración diaria, siempre a la misma hora. Debe tomarse con alimentos. No abrir la cápsula. Efectos adversos: Rash y fotosensibilidad en el 28% de los pacientes. Prurito en el 22%. Interacciones ¹ : Numerosas, principalmente relacionadas con el hecho de que es metabolizado por el CYP3A4. Se ve afectado por sus inductores e inhibidores.
Daclatasvir <i>Daklinza®</i>	Presentación: Cápsulas de 30 o 60 mg Posología: Administración diaria, siempre a la misma hora, independientemente de la ingesta de alimentos. Efectos adversos: En general bien tolerado, siendo los más frecuentes las náuseas, la cefalea o la astenia. Interacciones ¹ : Metabolizado por el CYP3A4 (mismas consideraciones que para simeprevir). Sustrato de la glucoproteína P.
Paritaprevir/RTV + ombitasvir + dasabuvir <i>Viekira Pak®</i>	Presentación: <i>Viekira Pak</i> se compone en Europa de <i>Viekirax®</i> (comprimidos de 76 mg PTV + 12.5 mg OBV + 50 mg RTV) y <i>Exviera®</i> (comp. 250 mg DSV) Posología: Dos comprimidos de <i>Viekirax®</i> en desayuno y uno de <i>Exviera®</i> en desayuno y cena. Debe tomarse con alimentos. Efectos adversos: En general bien tolerado, siendo los más frecuentes fatiga (34%) o prurito (18%) Interacciones ¹ : Principalmente debidas a la presencia de ritonavir en el combo

¹Para mayor detalle, recomendamos consultar los *drug interaction checkers* de Medscape, UpToDate o www.hep-druginteractions.org.

BIBLIOGRAFÍA:

1 Chambers et al (Eds). **The Sandford Guide: Hepatitis Therapy**. Aplicación para iPad. Última actualización 21/04/2015. Consultado el 08/06/2015. 2 Bruguera, M y Forns, X. **Hepatitis C en España**. *Med. Clin.* 2006; 123(3):113-7. 3 European Association for the study of the liver (EASL). **EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015**. (Consultado el 08/06/2015). Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf> 4 Fichas técnicas de los medicamentos especificados en la tabla III.