



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**ATENCIÓN A PACIENTES EN EL
TRATAMIENTO CON LOS NUEVOS
ANTIVIRALES EN LA HEPATITIS C**

Autor: Javier Hernando Redondo

D.N.I.: 05438322H

Tutor: Álvaro Giménez Manzarro

Convocatoria: Febrero 2015

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	4
MATERIAL Y MÉTODO	14
OBJETIVO.....	14
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

RESUMEN

El contexto actual retrata un panorama en el que hay cerca de 180 millones de infectados en el mundo por genotipos diferentes del virus C. Entre el 50% y el 80% de los infectados por el virus C se convierten en hepatitis crónica, lo que significa porcentajes aparte, cirrosis y hepatocarcinoma. Los avances en la terapia farmacológica se suceden, nuevos antivirales invaden el mercado con mejores tasas de respuesta y menos efectos secundarios.

Sirviéndose de las bases de datos de la esfera científica actual se ha propuesto una serie de recomendaciones para abordar la ayuda al paciente en tratamiento de hepatitis C en la terapia combinada con los nuevos antivirales Simeprevir y Sofosbuvir. Se han elaborado una serie panfletos con consejos a seguir por el paciente, y una encuesta para que el profesional sanitario sea consciente de las barreras particulares del enfermo.

La adherencia del paciente es fundamental para el éxito de tratamiento, y ello depende en gran medida del estado anímico y físico del paciente. La intervención farmacéutica es fundamental por tanto en el transcurso del tratamiento del paciente de hepatitis C, no sólo como apoyo profesional en el tratamiento sintomático sino por su conocimiento acerca de las dificultades que entraña este período.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El virus de la hepatitis C es un virus RNA de cadena única de polaridad positiva, perteneciente al género *Hepatitisvirus* de la familia *Flaviviridae*. El virión de la hepatitis C tiene una cápsula icosaédrica (core) y una envoltura con 2 glucoproteínas en su superficie E1 y E2. Las partículas virales son aproximadamente de unos 50 nm de diámetro, y el core unos 30 nm. El genoma está constituido por algo menos de 10000 bases (figura 1).

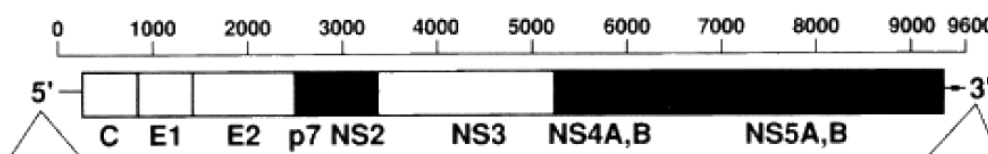


Figura 1. Organización genómica del virus de la hepatitis C.

Fuente: SEIMC, 2006

Se caracteriza por una alta tasa de replicación que, sin embargo, carece de sistemas de reparadores, lo que a su vez ha dotado a este virus con diversidad genotípica. El hecho más notable de HCV es su capacidad de persistir aún en buena presencia de buena respuesta inmune humoral y celular del huésped, debido a la alta tasa de mutaciones (quasiespecies) que facilita mecanismos de escape como a la elevada producción y aclaramiento de viriones de HCV, la cual se produce a 10^{12} viriones/día, con una vida media de 2,7 h /día [1,2].

Epidemiológicamente hablando el virus de la hepatitis C (HCV o VHC) es de prevalencia mundial, sus datos de infección oscilan según las fuentes, desde 130 hasta los 185 millones de infectados en el planeta, la mayoría de ellos sin conocimiento. Se han descrito 7 genotipos con prevalencia diferente según el área geográfica, por ejemplo el genotipo 1 se encuentra en mayor porcentaje en Europa y Estados Unidos, 2 mayoritariamente en la región mediterránea, el 3 es más común en Extremo Oriente y Australia, el 4 en África y Oriente Medio aunque comienza a ser común en consumidores de drogas inyectables, el 5 en Sudáfrica el 6 corresponde a la zona de Australia, Vietnam y Hong Kong. Esta variedad genotípica crea un amplio margen para seleccionar que tratamiento, duración de éste, la pauta de dosis, así como en la

probabilidad de respuesta. El nuevo genotipo 7 ha sido hallado tanto en Canadá, Bélgica y algunas zonas de África Central [1].

La transmisión del virus comporta uno de los aspectos fundamentales en la prevención de la patología, teniendo en cuenta que se trata de un virus relativamente moderno (caracterizado en 1989), se sabe mucha información sobre él, lo que supone un gran avance en cuanto a métodos de profilaxis se refiere. Población con riesgo de transmisión:

- Usuario de drogas inyectables: el más alto riesgo. La prevalencia según OMS es del 67%
- Instrumental contaminado con sangre infectada, o procesos invasivos de inadecuada práctica: depende del número de intervenciones en el tiempo. El 50% de inyecciones aplicadas en el mundo son consideradas inseguras
- Transmisión madre-hijo: prevalencia 4-8%, que asciende a 17-25% en madres coinfectadas con VIH
- Personas cuya pareja es infectada: bajo o nulo riesgo de transmisión no VIH infectados. Riesgo ligado a infección pre-existente por VIH, en particular hombres homosexuales
- Usuarios de drogas intranasales
- Tatuajes o piercings [3]

La infección por el virus hepatitis C (HCV) provoca en primera instancia hepatitis aguda, que rara vez cursa con sintomatología (solo en de un 10% a un 50% de los casos). Estos síntomas suelen caracterizarse por ser similares a los de una gripe, posibles náuseas y vómitos e ictericia (la piel se torna amarillenta). A posteriori, establecida la infección, el riesgo de cronificación es alto. Se estima que entre un 50 y un 80% de los infectados desarrolla la enfermedad crónica (solo un pequeño porcentaje experimenta aclaramiento espontáneo); y aproximadamente el 20-30% acaban padeciendo cirrosis al cabo de un extenso período, de 20 a 30 años [1, 2,3]. El riesgo de cronificación depende factores tanto del paciente como del virus [4].

Centrándose en el contexto de hepatitis C aguda (AHCV) como antesala de la crónica, cabe decir que acorde un estudio realizado sobre las características de la patología, la disminución de la incidencia de la patología ha sido notable en los últimos años. El

cuadro agudo es generalmente asintomático, sin embargo, cuando se manifiesta suele originar una serie de síntomas inespecíficos similares a los gripales de poca gravedad; y en menor medida ictericia, orina oscura, anorexia. El estudio consta de una selección de 40 pacientes sospechosos de padecer AHCV (50 en un principio, 10 excluidos por confección con VIH), con diversas historias de contagio (incluyendo prácticas de riesgo desconocido). AHCV fue diagnosticada por elevación de ALT, seroconversión HCV, fluctuaciones de HCV-RNA en sangre y/o más de un año desde el inicio de la clínica de HCV sin que existan antecedentes de infección por HCV o causas de enfermedad hepática. Fueron sometidos a tratamiento con Interferón (pegilado y no) (IFN/PEG-IFN) únicamente o combinado con Ribavirina(RBV).

Los pacientes fueron clasificados en los siguientes grupos: CE (chronic evolution) aquellos que su enfermedad cronificó (criterio de HCV-RNA por un período de 6 meses), SR (spontaneous resolution) aquellos que espontáneamente su enfermedad desapareció (niveles de ALT normales y HCV-RNA indetectable probado en 2 ocasiones a los 3 meses y posteriori), NR (no respondedores) e IFN que recibieron 2 o más dosis de interferón únicamente o combinado con ribavirina[5].

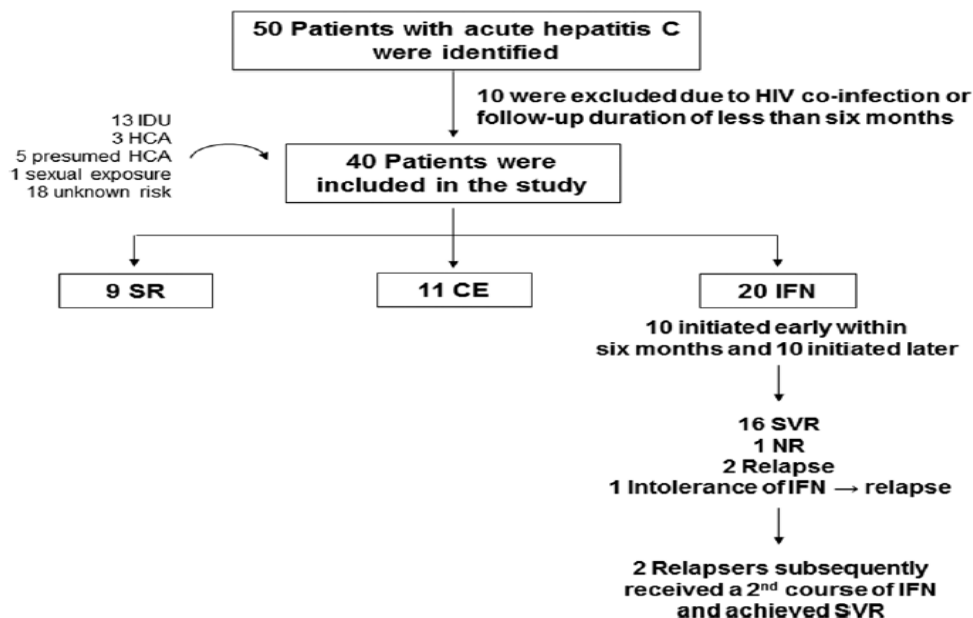


FIGURE 1. Study flow. CE indicates chronic evolution; HCA, health care-associated; HIV, human immunodeficiency virus; IDU, injection drug users; IFN, interferon; NR, nonresponse; SR, spontaneous resolution; SVR, sustained virological response.

Journal Clinical Gastroenterology 2014

Del total de 40 sujetos el 27% (11 pacientes) evolucionó a hepatitis C crónica, el 23% (9 pacientes) no respondieron al tratamiento y el 50% fue tratado con IFN α . Un 68% eran varones, un 73 % de raza blanca, y en un rango de edad de 18 a 75. De los 40 sujetos

que participaron 38 se les reconoció IL28B con diferentes porcentajes en sus genotipos (CC 53%, CT 30% y TT 13%), el resto desconocido [5].

La AHCV dada su carácter inespecífico complica el diagnóstico, obviamente mucho más en individuos asintomáticos. En sí mismo el episodio agudo no es grave, no imposibilita la vida del paciente ni tampoco causa un gran dolor, su daño reside en su evolución a crónico. La transición de AHCV a hepatitis crónica es difusa en algunos pacientes, así como unos mantienen una viremia estable desde el primer instante de detección otros experimentan altos y bajos que pueden confundirse con desaparición del virus; esto, depende en gran medida de las características del virus y del paciente, que más tarde serán expuestas. El inicio del tratamiento se establece para aquellos que se prevé que van a desarrollar enfermedad crónica, si bien en algunos casos el criterio se ejecuta de forma “inexacta” según la historia clínica. Se considera que 12 semanas de HCV-RNA detectado en sangre son suficientes para iniciar tratamiento con IFN (PEG). En este momento se plantean dos situaciones, la carga viral puede disminuir hasta eliminarse o puede no surtir el efecto deseado y mantenerse hasta “definirse” como patología crónica [6]. Cabe mencionar que existen casos de “hepatitis fulminante”, un extraño trastorno que cursa con coagulación anormal y alteración mental (encefalopatía) en individuos sin cirrosis previa. Diversas causas subyacen, intoxicación (fármacos, drogas, hongos), virus hepáticos, enfermedad de Wilson, infiltración maligna, síndrome de Budd-Chiari [7].

La recopilación de datos del estudio anterior (raza, rango de edad, IL28B...) ilustra la cantidad de factores que influyen o se presume que pueden hacerlo en la infección, progresión, desarrollo y respuesta al tratamiento de AHCV y hepatitis C crónica. A continuación se enumeran algunos de ellos: raza, genotipo de HCV, origen de la infección, polimorfismo IL28B, edad, infección con VIH u hepatitis B, presencia de otras patologías como diabetes u obesidad, factores serológicos como el nivel de ALT o la carga viral al comienzo de la detección. Cabe señalar que en este caso el tratamiento se basa en interferón y ribavirina, y que la patología se ha catalogado de carácter agudo exceptuando aquellos que satisficieron los criterios estipulados pasando a denominarse crónicos [4,5].

La parte más relevante de analizar qué factores son influyentes reside en saber cómo aplicarlos y así poder anticipar la efectividad de un tratamiento. Existen criterios según

los cuales se determina la eficacia del tratamiento, el parámetro más consensuado (puesto que hay varios) es SVR (sustained virological response) que significa ausencia de RNA-HCV en el organismo después de 6 meses acabado el tratamiento. Las especificaciones descritas sobre cada factor están centralizadas sobre todo en la respuesta al tratamiento. Cabe decir que afectan a procesos correlacionados con la enfermedad hepática como cronificación, riesgo de fibrosis, cirrosis, desarrollo de hepatopatías... A continuación se exponen los citados factores:

FACTORES VIRALES: Dos de los factores pronosticadores más importantes son el genotipo y la carga basal al inicio del tratamiento.

Genotipo: estimaciones de estudios señalan que la tasa de SVR varía según:

- Genotipo 1: 40 al 80%
- Genotipo 2: 80%
- Genotipo 3: 80%
- Genotipo 4: 50 al 70%
- Genotipo 5: 60%
- Genotipo 6: 60 al 80%

Altas tasas de respuesta al tratamiento están asociadas a baja concentración viral al inicio del tratamiento (≤ 600000 UI/ml a 800000 UI/ml)

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE:

- ❖ **Raza:** se trata de un pronosticador importante en la respuesta al tratamiento. Para interferón y ribavirina los asiáticos presentan las más altas tasas de respuesta, así como afro-americanos responden peor que blancos. Dentro de la raza blanca los latinos presentan mejores tasas que los no latinos.
- ❖ **Polimorfismos de IL28B:** El gen IL28B codifica para interferón lambda que se encuentra involucrado con la resistencia viral. Polimorfismos del IL28B son importantes factores que afectan a la respuesta al tratamiento con ribavirina en interferón. Múltiples estudios han demostrado que el genotipo CC muestra mayor respuesta a tratamiento que CT o TT. A su vez aquellos con genotipo TT en dicho polimorfismo han manifestado mejor respuesta que aquellos GT o GG. El genotipo CC tiene alta prevalencia en asiáticos, media en hispánicos y blancos, y es relativamente poco frecuente en afro-americanos. Importante conocer también si existe mutación Q80K, en el posible tratamiento de

simeprevir. La perspectiva de futuro augura que la prueba del polimorfismo de IL28B será inútil en un futuro provisto de regímenes libres de IFN

- ❖ Insulinresistencia: diversos estudios muestran la conjunción entre tasas de SVR bajas y resistencia a la insulina.
- ❖ Pacientes con elevado peso y carga viral elevada: pacientes de genotipo 1 que tienen carga viral alta al inicio del tratamiento ($\geq 400,000$ IU/mL), y obesidad obtuvieron peores resultados de SVR.
- ❖ Hipertensión portal: disminuye la respuesta a los antivirales.
- ❖ Otros (asociados a alta SVR): edad joven, ausencia de fibrosis o cirrosis, uso de estatinas, niveles óptimos de vitamina A y D, consumo elevado de café, alto nivel LDL, bajos niveles HDL. [5,8]

Capítulo aparte merece la mención de coinfección con VIH/VHB:

- VIH: La progresión de la hepatopatía se acelera en los pacientes coinfectados de VIH-VHC, en especial en los que tienen un recuento bajo de células CD4-positivos y un deterioro de la función inmunitaria. Por este motivo, debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento antirretroviral temprano en los pacientes con coinfección de VIH-VHC. Las indicaciones para el tratamiento de VHC son idénticas.
- VHB: En los pacientes con coinfección por VHC-VHB, el nivel de DNA de VHB es con frecuencia bajo o indetectable, aunque puede presentar amplias fluctuaciones, y generalmente el VHC es el principal factor que define la actividad de la hepatitis crónica. Debe realizarse una caracterización cuidadosa de los pacientes en lo se refiere al estado de replicación tanto del VHB como del VHC, y debe buscarse la posible presencia de infección por el virus de la hepatitis delta. [8-10]

TABLE 2. Hepatitis C Treatment Response Predictors

Predictors of Poor Response	Favorable Factors
Obesity	IL28B genotype
Metabolic syndrome/ insulin resistance	HCV RNA: low viral load ($< 400,000$ IU/mL)
Black ethnicity	HCV genotype: non-1
Advanced liver fibrosis	Adherence to therapy dose and duration
Coinfection with HBV or HIV	Rapid virological response (RVR)

HBV indicates hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus.

El objetivo principal del tratamiento del VHC es la curación de la infección, que generalmente se asocia a la resolución de la hepatopatía en los pacientes sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis continúan teniendo un riesgo de complicaciones con peligro para la vida, aunque con una frecuencia inferior, incluso después de erradicada la infección viral. La infección se cura en más del 99% de los pacientes que alcanzan una respuesta virológica sostenida (RVS). Hasta el año 2011, la combinación de IFN- α pegilado y ribavirina fue el tratamiento aprobado para la hepatitis crónica C. En 2011 se autorizó el uso de telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC) para la infección por el VHC de genotipo 1. Estos dos fármacos son antivirales de acción directa (AAD) de primera generación, y ambos van dirigidos a la serina proteasa NS3/4A del VHC, por lo que se les denomina inhibidores de proteasa (IP), es decir, tanto TVR como BOC deben administrarse en combinación con PegIFN/RBV. Estas pautas de terapia triple han resultado eficaces en pacientes que no han recibido tratamiento previo y en pacientes que ya han sido tratados, incluidos los pacientes sin ninguna respuesta previa a la terapia doble de PegIFN/ RBV [1].

Recientemente (finales de 2014), han sido aprobados dos nuevos fármacos para el tratamiento de VHC, simeprevir (SIM), como BOC y TVR es un inhibidor de proteasa NS3/4A, y el sofosbuvir un profármaco inhibidor de la polimerasa NS5B. Ambos antivirales de acción directa (DAA) son administrados en función del genotipo, polimorfismos e historial del paciente en combinación con RBV e IFN. Otra opción es la terapia combinada de simeprevir y sofosbuvir conjuntamente. Los informes más recientes establecen una serie de pautas de tratamiento y reglas y de parada.

Para simeprevir (Olysio®):

[11,12]

Tabla 1

Población de pacientes	Tratamiento	Duración
Pacientes no tratados previamente (naïve) y con recidiva previa con VHC genotipo 1 ó 4 ¹	OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina ²	24 semanas ³ El tratamiento con OLYSIO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 12 semanas adicionales con peginterferón alfa y ribavirina.
Pacientes sin respuesta previa (incluidos los pacientes que hayan tenido una respuesta parcial o nula) con VHC genotipo 1 ó 4 ¹	OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina ²	48 semanas El tratamiento con OLYSIO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 36 semanas adicionales
Pacientes con VHC genotipo 1 ó 4, independientemente del historial de tratamiento previo ⁴	OLYSIO + sofosbuvir (+/- ribavirina) ⁵	12 semanas (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1)

¹ Incluye a pacientes con o sin cirrosis y aquellos pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Recidiva o sin respuesta a un tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado), con o sin ribavirina (ver sección 5.1).

² Cuando se valore utilizar un tratamiento combinado de OLYSIO con peginterferón alfa y ribavirina en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de comenzar el tratamiento se debe realizar un test de identificación del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 4.4).

³ Los pacientes no tratados previamente (naïve) y con recidiva previa con cirrosis que están coinfectados con el VIH deben recibir 48 semanas de tratamiento. El tratamiento con OLYSIO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 36 semanas adicionales con peginterferón alfa y ribavirina. Ver sección Poblaciones especiales de pacientes - Coinfección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1).

⁴ Incluye a pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes que fracasaron a un tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina con o sin cirrosis.

⁵ El tratamiento de OLYSIO con sofosbuvir solamente se debe utilizar en pacientes que no toleran o no son candidatos al tratamiento con interferón, y tienen una necesidad de tratamiento urgente. Se puede añadir ribavirina en base a la evaluación clínica individual de cada paciente (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). La duración del tratamiento recomendada es de 12 semanas. Se puede valorar una duración de tratamiento de OLYSIO con sofosbuvir (con o sin ribavirina) más larga (hasta 24 semanas) en base a las características individuales (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

ARN del VHC	Medida
Semana 4 de tratamiento: ≥ 25	Interrupción de simeprevir, peginterferón alfa y ribavirina
Semana 12 de tratamiento: detectable	Interrupción del peginterferón alfa y la ribavirina (el tratamiento con simeprevir está completo en la semana 12)
Semana 24 de tratamiento: detectable	Interrupción del peginterferón alfa y la ribavirina

Tabla 2. Reglas de interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento

FUENTE: AEMPS, 2014

No existe regla de interrupción para la combinación simeprevir/sofosbuvir. Las poblaciones especiales de pacientes comprenden: edad avanzada, raza, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, población pediátrica y coinfectados con VIH-1.

Para sofosbuvir (Sovaldi®): [13,14]

Tabla 1. Medicamentos recomendados para administración concomitante y duración del tratamiento para la terapia combinada con Sovaldi®. * Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). ** Pacientes con enfermedad hepática compensada sin contraindicaciones al IFN (1).

Población de pacientes*	Tratamiento	Duración
Genotipos 1, 4, 5 ó 6	Sofosbuvir + ribavirina + peginterferón alfa	12 semanas ^{a, b}
	Sofosbuvir + ribavirina Solo para uso en pacientes que no son candidatos o no toleran el tratamiento con peginterferón alfa	24 semanas
Genotipo 2	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas ^b
Genotipo 3	Sofosbuvir + ribavirina + peginterferón alfa	12 semanas ^b
	Sofosbuvir + ribavirina	24 semanas
Pacientes en lista de espera de trasplante hepático	Sofosbuvir + ribavirina	Hasta el trasplante hepático ^c (mínimo 12 semanas)
	Sofosbuvir + ribavirina + peginterferón alfa**	12 semanas ^{a, b}

a. Para pacientes con tratamiento previo e infección por el VHC de genotipo 1 y 4-6, no existen datos con la combinación de sofosbuvir, ribavirina y peginterferón.

b. Se debe contemplar la posible ampliación de la duración del tratamiento más allá de 12 semanas y hasta 24 semanas especialmente para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con interferón (p. ej. fibrosis/cirrosis avanzada, elevadas concentraciones virales basales, raza negra, genotipo IL28B no CC, previa respuesta nula al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina).

c. Ver "Poblaciones especiales de pacientes. Pacientes en espera de trasplante hepático" más adelante.

FUENTE: AEMPS, 2014

Las poblaciones especiales comprenden: pacientes en edad avanzada, población pediátrica, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y pacientes a la espera de trasplante hepático.

La eficacia de SMV ha sido evaluada en dos estudios de fase 3 junto a PEG y RBV en pacientes con VHC genotipo 1 no tratados previamente y en un estudio de fase 3 junto PEG y RBV en pacientes con VHC genotipo 1 tratados previamente.

El programa clínico incluye también 4 estudios de soporte en pacientes con VHC genotipo 4, co-infectados, regímenes libres de interferón y eficacia a largo plazo [11].

SMV ha demostrado ofrecer una pauta de seguridad superior a TVR y BOC, así como una mayor comodidad en la administración.

La eficacia de SOF ha sido evaluada en un estudio de fase III junto a PEG y RBV en pacientes con VHC genotipos 1,4,5 ó 6 no tratados previamente y en cuatro estudios de fase III junto con RBV y sin PEG en pacientes con VHC genotipo 2 ó 3 tratados y no tratados previamente. La variable principal de eficacia en la mayoría de los estudios es la respuesta viral sostenida en la semana 12 tras finalizar el tratamiento (RSV12) [13,14].

A pesar de las limitaciones de los estudios, se considera que sofosbuvir presenta valor terapéutico añadido en comparación con los estándares actuales de tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en determinados escenarios clínicos y para las distintas pautas de tratamiento estudiadas. Sofosbuvir presenta tasas elevadas de RVS12, un buen perfil de seguridad, menor duración de tratamiento y la posibilidad de ser usado sin PEG en determinados grupos de pacientes. Sofosbuvir es el primer antiviral frente al VHC con actividad antiviral frente a todos los genotipos, además alta potencia antiviral y alta barrera genética a la resistencia permitiendo múltiples combinaciones [13-15].

La terapia PEG-INF/RBV ha demostrado causar numerosos efectos adversos en los pacientes, ello sumado a la heterogeneidad del tratamiento del paciente de VHC, la edad, la raza, las aptitudes y su contexto dibujan un escenario complicado para la asistencia sanitaria, en el que seguimiento farmacoterapéutico del paciente se hace imprescindible. La adherencia en la hepatitis C supone un peldaño inestimable en el éxito del tratamiento. La adherencia a un tratamiento por parte de un paciente se podría definir como la aptitud de los pacientes para realizar un cumplimiento de la medicación pauta. Se ha tasado como adherencia el cumplimiento $\geq 80\%$ de las dosis en $\geq 80\%$ del tratamiento [1]. Diversos factores influyen en la adherencia: estatus profesional, educación, trastornos o desórdenes psiquiátricos, abuso de drogas, consumo de alcohol, algunos estudios incluso sugieren una mayor adherencia en el género femenino, depresión, edad... sin embargo, la heterogeneidad de factores en cierto modo dificulta realizar pronósticos o extraer conclusiones con seguridad [16].

Son muchos los estudios que evalúan la adherencia del paciente al tratamiento, sin embargo el propósito de este texto es proporcionar un cuestionario para abordar el tema sobre adherencia y sugerir recomendaciones para los pacientes de VHC de forma clara y sencilla en la terapia con los DAA simeprevir y sofosbuvir.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización de este escrito los materiales utilizados han sido las fuentes de información del entorno científico-sanitario, desde revistas electrónicas hasta bases de datos. Señalar como fuente de monografías sobre el tema UptoDate, artículos obtenidos a través de revistas en formato electrónico como JAMA. Bases de datos como PubMed, Ovid, MicroMedex, PLOS, Lexi-Comp y Scopus. Estas fuentes han sido especialmente de soporte y consulta.

Como recurso conductor se han utilizado por una parte las guías terapéuticas provistas por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Organización Mundial de la Salud (WHO); por otra parte las fichas técnicas de la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) y los informes de posicionamiento terapéutico actualizados.

Por último, también ha servido como material de consulta artículos y manuales de hospitales del territorio español.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Proporcionar información sobre el modo de encuestar al paciente para recabar información valiosa en el tratamiento
2. Elaborar material de ayuda para el paciente sobre los posibles efectos adversos de la medicación y el modo de proceder en cada caso

RESULTADOS

Primeramente se presenta un cuestionario tipo para realizar a los pacientes tratados. En él se incluyen los principales aspectos relacionados con la adherencia del paciente y se proponen fórmulas para lograr obtener información valiosa (experiencia del paciente) y respuestas sinceras:

TEMA	PREGUNTA ESPECIFICA	INDAGACION
------	---------------------	------------

1. Experiencia general	Nos gustaría escucharle sobre su experiencia sometido/a al tratamiento VHC	-¿Cómo le sientan la mediación? -¿Cómo afecta a su salud? -¿Qué se le hace más difícil?
2. Efectos adversos	¿Qué tipo de efectos adversos sufre? ¿Qué le ayuda a sobrellevarlos?	- ¿Cuénteme acerca de algún momento de irritación, insomnio, sensación de cansancio? - ¿Qué hace para combatirlos? -¿Cómo afecta a su trabajo?
3. Depresión	¿Cómo se encontraba (estado anímico) antes de comenzar el tratamiento? ¿Y desde que empezó? ¿Cree usted que existe un nexo directo entre su estado anímico y el tratamiento? ¿Qué es lo que más le ayuda cuando se siente nervioso/irritable?	-¿Qué haces para lidiar con la irritación/ nerviosismo?
4. Otros aspectos	¿Otras cosas que le dificulten el tratamiento? ¿Qué elementos han sido favorables en él?	
5. Apoyo social	Hábleme del apoyo recibido por familiares , amigos, su entorno más cercano ¿Hay otro tipo de apoyos que haya echado en falta?	-¿Cómo el apoyo le ha afectado en el tratamiento? - Sobre: apoyo emocional apoyo informativo apoyo real
6. Facilitadores en la adherencia a la medicación / Comprensión de la adherencia al tratamiento	Hábleme sobre cómo toma la medicación	-¿Cuánto de importante cree que es tomar la medicación que le prescribe el doctor exactamente del modo que le aconseja?
7. Impedimentos en la adherencia/toma de la medicación	¿Qué le dificulta la toma de la medicación?	- Alguna vez olvida no toma la medicación porque... se siente bien se queda dormida durante la hora correspondiente simplemente la olvidó tuvo un cambio de rutina estaba ocupado haciendo otras cosas se sentía indispuerto/enfermo se sentía superado/depresivo ¿Piensa que existen otras formas de ayuda para tomar su medicación?

Adaptado de: Journal Clinical Gastroenterology, 2014

Se han elaborado 4 hojas informativas cuyo cometido consiste en informar al paciente sobre los posibles efectos adversos que puede conllevar su medicación. También se incluyen recomendaciones generales sobre el uso y conservación de los medicamentos.

HEPATITIS C: Tratamiento con Simeprevir (Olysio®):

- **¿Para qué se usa simeprevir?**

Simeprevir es un medicamento contra el virus C que va eliminar el virus impidiendo su multiplicación. Olysio se usa con otros medicamentos para tratar la hepatitis C.

- **¿Cómo se usa esta medicación?**

El doctor le habrá pautado la dosis correspondiente y la duración del tratamiento personalmente. Debe tomarse una cápsula (150 mg) una vez al día, ingerida con comida preferiblemente. No importa el tipo de alimento

- **Si olvido tomar la dosis...**

Si quedan más de 12 horas hasta la dosis siguiente, tome la dosis olvidada lo antes posible con alimentos. Después continúe tomando OLYSIO a la hora programada habitual.

Si quedan menos de 12 horas hasta la dosis siguiente, omita la dosis olvidada. Después tome la dosis siguiente de OLYSIO a la hora programada habitual.

- **Y si excediera la dosis...**

En ese caso póngase en contacto con su médico o farmacéutico

- **¿Dónde guardo la medicación?**

En el envase original, protegido de la luz. No requiere ninguna temperatura específica

- **Otras recomendaciones:**

Si es usted alérgico a la lactosa (u otros excipientes) éste fármaco está contraindicado.

Embarazo: en caso de planear quedarse embarazada, debe leer cuidadosamente el prospecto de ribavirina. La ribavirina puede afectar al feto durante al embarazo, por tanto:

- Si es mujer, no se deberá quedar embarazada mientras dure el tratamiento y durante varios meses después.

- Si es varón, y su pareja es mujer, no se deberá quedar embarazada mientras dure su tratamiento y durante varios meses después.

Si se produce embarazo durante este período, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente. En caso de de estar dando el pecho a su hijo, consulte con su médico,

ya que se desconoce si simeprevir pasa a la leche materna. Se le aconsejará cesar la lactancia o la toma del medicamento.

Posibles efectos adversos (terapia asociada con PEG-IFN y RBV):

Sensación de mareo (náusea) picor en la piel, erupción cutánea, sequedad de piel, falta de aliento, sensibilidad a la luz solar, estreñimiento, aumento de “bilirrubina”, tos, depresión e irritabilidad, fatiga, escalofríos, dolores de cabeza o musculares, debilidad del cabello o caída de éste, insomnio, falta apetito, reacción anormal en el sitio de inyección (PEG-IFN).

Tratamiento con Sofosbuvir (Sovaldi®):

- **¿Para qué se usa sofosbuvir?**

El medicamento actúa reduciendo la cantidad de virus de la hepatitis C en el organismo y eliminando el virus de la sangre tras cierto tiempo. Sovaldi siempre se usa con otros medicamentos, nunca sólo.

- **¿Cómo se usa esta medicación?**

Debe cumplir estrictamente las instrucciones de su médico. Deberá tomar un comprimido una vez al día acompañado de alimentos. No machacar o masticar el comprimido. Si vomita en menos de dos horas, tome otro comprimido, si por el contrario han transcurrido más de dos horas, deberá esperar a la dosis del día siguiente.

- **Si olvido tomar la dosis....**

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si omite una dosis:

- **Y se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma Sovaldi habitualmente, debe tomar el comprimido lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.

- **Y se da cuenta tras 18 horas o más** desde el momento en que toma Sovaldi habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis en un corto intervalo de tiempo).

- **Si excediera la dosis....**

En caso de exceder la dosis consulte a su médico inmediatamente.

- **¿Dónde guardo la medicación?**

El medicamento no requiere especiales de conservación. Pregunte a su farmacéutico para deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita.

- **Otras recomendaciones:**

Embarazo: se debe evitar el embarazo durante el tratamiento de Sovaldi® y ribavirina. La ribavirina puede afectar al desarrollo del feto. Por tanto se debe tener en cuenta:

- su pareja y usted deberán usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y después del mismo. Consultar con su médico.

Lactancia: no deberá dar el pecho a su hijo siendo tratado con sofosbuvir.

Conducción: algunos pacientes refirieron cansancio, mareo, visión borrosa y falta de concentración. Extreme las precauciones y en caso de duda evite el manejo del automóvil.

Posibles efectos adversos:

Muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, problemas para dormir (insomnio), cansancio e irritabilidad, dolor de cabeza, exantema, picor en la piel, pérdida de apetito, sensación de mareo, dolores musculares, dolor en las articulaciones, falta de aliento, tos.

Efectos adversos frecuentes: cambios del estado de ánimo, depresión, ansiedad y agitación visión borrosa dolores de cabeza intensos (migraña), pérdida de la memoria, pérdida de la concentración pérdida de peso falta de aliento con los esfuerzos molestias abdominales, estreñimiento, sequedad de boca, indigestión, reflujo ácido caída y adelgazamiento del cabello sequedad de la piel, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en el pecho, debilidad, resfriados (nasofaringitis).

A continuación se exponen las hojas de información al paciente con las correspondientes recomendaciones. Por la naturaleza de los efectos adversos, algunos posibilitan el consejo para paliar o mejorar la situación del paciente, sin embargo otros escapan al criterio farmacéutico. En ése caso se remite al médico que será el encargado de valorar la situación del paciente.

Se presentan hojas informativas para la terapia combinada de simeprevir en combinación con peg-interferón y ribavirina, y sofosbuvir en combinación con peg-interferón y ribavirina. No todos los tratamientos incluyen exactamente esa combinación, pero el modo de abarcar la casi totalidad de los efectos adversos debe incluir peg-interferón y ribavirina ya que son los causantes de la mayoría de éstos.

Servicio de Farmacia

Unidad de Pacientes Externos

CONSEJOS A
PACIENTES SOBRE
LOS EFECTOS
ADVERSOS DE LA
TERAPIA: PEG-
INTERFERÓN +
RIBAVIRINA+
SIMEPREVIR
(OLYSIO®)

Tos:

- beber agua periódicamente
- usar humidificador
- chupar caramelos sin azúcar o gotas para la tos

Depresión, ansiedad, irritabilidad:

- hable con su médico sobre sus síntomas
- hablar sobre sus sentimientos, como por ejemplo, intención de herirse usted o sus allegados
- hacer ejercicio 3 veces/ semana
- evitar bebidas estimulantes (cafeína, bebidas energéticas) y mantener una ingesta de líquido periódica

Diarrea:

- tomar alimentos como arroz, manzana, fruta. Evitar comidas picantes o ácidas.
- beber mucho líquido

En caso de empeorar, contacte al médico

Piel seca, picor y sensibilidad solar:

- usar protector solar, gorro, ropa larga.

- aplicar cremas hidratantes y jabones neutros, evitar las duchas largas y calientes. **Evitar** el uso de colonias, detergentes perfumados o suavizantes.

- evite rascarse las zonas de picor

Fatiga:

- realice ejercicio de medio/bajo esfuerzo
- ingesta de líquido regularmente. Realice comidas equilibradas
- tome una pequeña siesta durante el día
- acorte su horario de trabajo si es posible

Fiebre y escalofríos:

- inyecte PEG-IFN a la hora de acostarse si los síntomas aparecen 1-3 horas después
- realice ejercicio de medio/bajo esfuerzo
- aplique calor húmedo o masajee la zona.
- en caso de no mejorar comuníquese con su médico, ver qué analgésicos son compatibles.
- si supera 38,4 °C **contacte inmediatamente** con su médico

Debilitación o caída del cabello:

- se trata de un proceso reversible, que con el fin de la medicación volverá a la normalidad.

Dolor de cabeza:

- ingesta adecuada de líquidos
- mantener luces tenues, llevar gafas de sol
- descansar
- analgésicos, consentidos por su médico

Reacción local al PEG-IFN:

- aplicar calor a la jeringa, por ejemplo rozándola repetidamente con una prenda o la palma de la mano
- variar la zona de inyección, muslo, abdomen. No inyectar en un área ya irritada.
- evitar el contacto con la zona de inyección
- aplicar frío
- aplicar cremas recomendadas por su especialista

Insomnio:

- rutina en las horas de acostarse y levantarse
- siestas cortas
- beba un vaso de leche antes de dormir
- si la ribavirina le causa nerviosismo, tómela en la antes
- evite beber mucho líquido justo antes de dormir
- evite el café y las comidas copiosas
- un baño caliente (esporádicamente), masajes.
- en caso que no mejore su hábito, hable con su médico, para consensuar un medicamento oportuno.

Dolores musculares y articulares:

- ejercicio de bajo/medio esfuerzo
- ingesta de líquido adecuada.
- adminístrese el PEG-IFN antes de dormir si el dolor se desarrolla de 1-3 horas después
- analgésicos consensuados con su médico

Nausea:

- tome la ribavirina con comidas
- haga varias comidas ligeras. Evite las grasas, los picantes y los ácidos
- té de jengibre, o galleta de jengibre

Falta de apetito:

- pequeñas comidas repartidas en el día
- camine antes de comer
- “snacks” con proteínas (queso, mantequilla de cacahuete, huevos)

Servicio de Farmacia

Unidad de Pacientes Externos

CONSEJOS A
PACIENTES SOBRE
LSO EFECTOS
ADVERSOS
TRATADOS CON:
PEG-INTERFERÓN
+ RIBAVIRINA +
SOFOSBUVIR
(SOVALDI®)

Tos:

- beber agua periódicamente
- usar humidificador
- chupar caramelos sin azúcar o gotas para la tos

Depresión, ansiedad, irritabilidad:

- hable con su médico sobre sus síntomas
- hablar sobre sus sentimientos, como por ejemplo, intención de herirse usted o sus allegados
- hacer ejercicio 3 veces/ semana
- evitar bebidas estimulantes (cafeína, bebidas energéticas) y mantener una ingesta de líquido periódica

Diarrea:

- tomar alimentos como arroz, manzana, fruta. Evitar comidas picantes o ácidas.
- beber mucho líquido

En caso de empeorar, contacte con médico

Piel seca, picor y sensibilidad solar:

- usar protector solar, gorro, ropa larga.
 - aplicar cremas hidratantes y jabones neutros, evitar las duchas largas y calientes.
- Evitar** el uso de colonias, detergentes perfumados o suavizantes.
- evite rascarse las zonas de picor

Fatiga:

- realice ejercicio de medio/bajo esfuerzo
- ingesta de líquido regularmente. Realice comidas equilibradas
- tome una pequeña siesta durante el día
- acorte su horario de trabajo si es posible

Fiebre y escalofríos:

- inyecte PEG-IFN a la hora de acostarse si los síntomas aparecen 1-3 horas después
- realice ejercicio de medio/bajo esfuerzo
- aplique calor húmedo o masajee la zona.

- en caso de no mejorar comuníquese con su médico, ver qué analgésicos son compatibles.

- si supera 38,4 °C **contacte inmediatamente** con su médico

Debilitación o caída del cabello:

- se trata de un proceso reversible, que con el fin de la medicación volverá a la normalidad.

Dolor de cabeza:

- ingesta adecuada de líquidos

- mantener luces tenues, llevar gafas de sol

-descansar

- analgésicos, consentidos por su médico

Reacción local al PEG-IFN:

- aplicar calor a la jeringa, por ejemplo rozándola repetidamente con una prenda o la palma de la mano

-variar la zona de inyección, muslo, abdomen. No inyectar en un área ya irritada.

-evitar el contacto con la zona de inyección

- aplicar frío

- aplicar cremas recomendadas por su especialista

Insomnio:

- rutina en las horas de acostarse y levantarse

- siestas cortas

- beba un vaso de leche antes de dormir

- si la ribavirina le causa nerviosismo, tómela en la antes

- evite beber mucho líquido justo antes de dormir

- evite el café y las comidas copiosas

- un baño caliente (esporádicamente), masajes.

- en caso que no mejore su hábito, hable con su médico, para consensuar un medicamento oportuno.

Dolores musculares y articulares:

- ejercicio de bajo/medio esfuerzo

- ingesta de líquido adecuada.

- adminístrese el PEG-IFN antes de dormir si el dolor se desarrolla de 1-3 horas después

-analgésicos consensuados con su médico

Nausea:

- tome la ribavirina con comidas

- haga varias comidas ligeras. Evite las grasas, los picantes y los ácidos

- té de jengibre, o galleta de jengibre

Falta de apetito:

- pequeñas comidas repartidas en el día

- camine antes de comer

- “snacks” con proteínas (queso, mantequilla de cacahuete, huevos)

[12,14,17,18]

DISCUSIÓN:

El tratamiento de la hepatitis C supone un reto para el paciente infectado, la incertidumbre de su eficacia, así como los numerosos efectos adversos son barreras que el profesional sanitario tiene que superar para convencer al paciente del cociente desventajas/ beneficios.

Asimismo, dado que el tiempo de tratamiento es variable, algunos pacientes, sobre todo ancianos, se replantean la “utilidad” de ser sometidos durante varios meses a peores condiciones de vida. No es éste, sin embargo, el grupo poblacional con más riesgo de recidiva. Ardua es la tarea de aquellos usuarios de inyectables, que pelean con una adicción simultáneamente a la enfermedad.

La perspectiva de futuro augura una terapia libre de Ribavirina y Peg-interferón, en la cual los efectos adversos son menores; en diciembre la EMA decidió aprobar dos nuevos tratamientos, EXVIERA y VIEKIRAX libres de interferón y combinados o no con ribavirina. Ya la aparición de sofosbuvir, ha supuesto un escalón en esta dirección. En EEUU se aplican terapias libres de IFN y RBV y se administra ya la combinación sofosbuvir + ledipasvir (HARVONI), saliendo del escenario el simeprevir (COSMOS). Los DAA son los fármacos del futuro en un contexto que pretende personalizar el tratamiento y reducir los efectos adversos.

CONCLUSIÓN:

Para optimizar la respuesta al tratamiento son importantes actuaciones como administrar una dosis correcta, valorar y anticipar interacciones entre medicamentos, prever efectos adversos. Estos pasos son parte del trabajo del farmacéutico, y son de vital importancia en el curso de la enfermedad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

- [1] EASL, EASL: Clinical Practical Guidelines: Management of the Hepatitis C virus infection; J Hepatol [Internet]. 2014; Volumen 60: páginas 392-420
- [2] Rituerto CA, Taltavull, CT. 2007. Hepatitis C por el virus de la hepatitis C. Control calidad SEIMC
- [3] WHO (OMS). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. WHO; 124 páginas. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>
- [4] Anita Kohli, MD, MS; Ashton Shaffer, BA; Amy Sherman, MD; ShyamKottilil, MD, PHD: Treatment of Hepatitis C: A systematic review. JAMA. 2014. 312(6):631-640.
- [5] Bunchorntavakul, C, Jones, LM, Kikuchiz M, Valiga, ME, Kaplan D, Nunes FA et al. Distinct Features in Natural History and Outcomes of Acute Hepatitis C. jcge [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457946>
- [6] Umar M, Khan A, Abbas Z, Arora S, Asifabbas N, Elewaut A et al. WGO. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Diagnosis, Management and Prevention of Hepatitis C. jcge. 2014; Volume 48, Number 3: 14.
- [7] Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: the management of acute liver failure. AASLD (American Association for the Study of the Liver Disease). 2011; 41, 1179-1197.
- [8] <http://www.who.int/en> Organización Mundial de la Salud (actualizado 2015, citado 04 febrero 2015) Nota descriptiva nº164 (Abril de 2014) : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
- [9] Sanjiv Chopra, MD. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. Section editor: Adrian M Di Bisceglie (Harvard Medical School. UpToDate [19 diciembre 2014, 23 enero 2015] Disponible en: http://uptodate.mhryc.csinet.es/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection?source=search_result&search=hepatitis+c&selectedTitle=3~150#H21
- [10] Adrian M Di Bisceglie, MD. Predictors of a sustained virologic response following treatment with peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. Section Editor: Sanjiv Chopra, MD. UpToDate [09 enero de 2014, 15 diciembre 2014] Disponible en: http://uptodate.mhryc.csinet.es/contents/predictors-of-a-sustained-virologic-response-following-treatment-with-peginterferon-and-ribavirin-for-chronic-hepatitis-c-virus-infection?source=search_result&search=hepatitis+c+predictors&selectedTitle=1~150
- [11] Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios Informe de posicionamiento terapéutico Simeprevir (Olysio®): Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>

- [12]Ficha técnica de OLYSIO®: Centro de información online de medicamentos de la Agencia: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- [13]Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios Informe de posicionamiento terapéutico Sofosbuvir (Sovaldi®): Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
- [14]Ficha técnica de Sovaldi®: de información online de medicamentos de la Agencia: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- [15] Xiao F, Fofana I, Heydmann L, Barth, Habersetzer F, Doffoe M et al. Hepatitis C Virus Cell-Cell Transmission and Resistance to Direct-Acting Antiviral Agents. PLOS. May 2014; Volume 10: 15. Disponible en: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004128>
- [16] Mathes T, Pieper D, Antoine SL. Factors influencing adherence in Hepatitis-C infected patients: a systematic review.BMC; 14, 20. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/203>
- [17] va.gob [Internet]. USA. USA Veterans Affairs. Última actualización diciembre 2014, consulta enero 2015. Disponible en: <http://www.hepatitis.va.gov/products/patient/side-effects-handouts.asp>
- [18]Direct Arenas A, Barco L, Beneit JV, Candel E, Candelas D, Chacón R, et al. Manual de Enfermería Médico-Quirúrgica. Volumen I. Madrid: Editorial Síntesis; 2001