



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Nuevos antivirales de acción directa para el
tratamiento de la infección por VHC: Efectos
adversos y análisis de no respondedores**

Autor: Elena Bascuñana Gallego

D.N.I.: 51126498M

Tutor: Dr. Ismael Escobar Rodríguez

Convocatoria: Junio

Índice

Resumen	pág 3
1. Introducción y antecedentes	pág 3
1.1 Situación actual de la hepatitis C	pág 3
1.2 Mecanismos de transmisión	pág 4
1.3 Sintomatología	pág 4
1.4 Diagnóstico del daño hepático	pág 5
1.5 Evolución del tratamiento	pág 6
2. Objetivos	pág 13
3. Metodología	pág 13
4. Resultados y discusión	pág 14
Seguridad	pág 14
Recidivas y fallos terapéuticos	pág 18
5. Conclusiones	pág 19
6. Bibliografía	pág 20

Resumen

La hepatitis C afecta, hoy en día, a más de 185 millones de personas en el mundo. La infección puede ser aguda y resolverse, en ocasiones, espontáneamente o cronificarse durante años. Puede desarrollarse sin síntomas detectables hasta fases muy avanzadas de la enfermedad y desembocar en cirrosis o en cáncer hígado. El diagnóstico precoz es imprescindible para disminuir la morbimortalidad y controlar la transmisión del virus.

Hasta el año pasado el tratamiento de la hepatitis C no solo no conseguía altas tasas de curación, sino que además daba lugar a efectos adversos tan fuertes que empeoraba la calidad de vida de los pacientes y, en la mayoría de los casos, provocaba el abandono del tratamiento. Con la aprobación de los nuevos antivirales de acción directa se han alcanzado altas tasas de efectividad y una muy baja incidencia de efectos adversos.

En este trabajo se ha llevado a cabo un estudio de 141 pacientes infectados por el VHC y tratados en el Hospital Infanta Leonor con el objetivo de estudiar la aparición de efectos adversos, los posibles fallos terapéuticos y el perfil de seguridad de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles actualmente.

1. Introducción y antecedentes

1.1 Situación actual de la hepatitis C

La hepatitis C es una enfermedad hepática causada por un virus RNA perteneciente a la familia Flaviviridae, género Hepacivirus, del que se conocen 7 genotipos con numerosos subtipos, siendo el más frecuente en nuestro país el 1b (44%), seguido por 1a (26%), 3 (20%), 4 (8%) y 2 (3%). Aunque el genotipo no influye claramente en la progresión de la enfermedad sí que supone un factor de respuesta con los regímenes terapéuticos actuales.

La hepatitis C es un problema de salud que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), afecta a más de 185 millones de personas en el mundo, de 3 a 4 millones de personas se infectan cada año y causa 350.000 de muertes anualmente.

El virus VHC puede causar una infección tanto aguda como crónica, siendo la crónica la primera causa de trasplante hepático. La infección aguda, por lo general, es asintomática

y entre un 15-45% de los infectados eliminan el virus espontáneamente gracias a la actuación de nuestro sistema inmunitario, el resto desarrollan la infección crónica. Entre el 15 y el 30% de los pacientes con infección crónica evolucionan a cirrosis hepática. La progresión de la enfermedad depende del genotipo del virus y de factores de riesgo como el uso de drogas intravenosas, el abuso de alcohol, la obesidad, la edad, factores genéticos...

1.2 Mecanismos de transmisión

El virus de la hepatitis C se transmite principalmente por vía parenteral, por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus. La transmisión está, por tanto, vinculada a:

- Consumo de drogas por vía parenteral (uso compartido de agujas y otros materiales de inyección)
- Transfusiones de sangre, uso de hemoderivados, trasplante de órganos de donantes infectados.
- Reutilización o esterilización inadecuada de equipo médico en entornos sanitarios.
- Accidentes biológicos (por pinchazos).
- Transmisión nosocomial, generalmente por incumplimiento de las normas estándar de higiene.
- Tatuajes y piercings.
- Prácticas sexuales de alto riesgo.

Según una revisión del año 2006, en España existen dos picos de prevalencia, el primero situado en pacientes nacidos entre 1956-1971, relacionado con el uso de drogas por vía parenteral y el segundo en pacientes trasplantados o transfundidos antes de establecer el cribado sistemático del virus en sangre en 1990.

1.3 Sintomatología

La infección aguda se define como la presencia de VHC en los seis meses siguientes a la exposición y posterior infección con VHC. Suelen ser asintomáticas, pero si existen síntomas suelen ser inespecíficos y leves (fiebre, cansancio, inapetencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y articulares, orinas oscuras, heces claras, e ictericia o coloración amarillenta de la piel y los ojos). Se estima que el 80% de las personas

infectadas pueden padecer la enfermedad durante 20- 30 años sin presentar síntomas. Después se inicia una fase de deterioro rápido del hígado.

Entre el 15-45% se curan espontáneamente gracias al sistema inmunitario, pero el resto (55-85%) evolucionan a cronicidad, de las cuales el 15-30% correrá el riesgo de cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma en un plazo de 20 años.

Durante la hepatitis crónica las transaminasas pueden aparecer elevadas (70%), además de manifestaciones extrahepáticas como la tiroiditis, la artritis, la glomerulonefritis y la crioglobulinemia mixta.

1.4 Diagnóstico del daño hepático

Dado que muchas veces pasa desapercibida, se dificulta el diagnóstico precoz así como la incidencia real de la enfermedad. El diagnóstico de la infección por VHC supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual (reducción de la morbimortalidad del paciente porque pasa a ser atendido por el sistema sanitario) como de salud pública porque puede reducirse la transmisión del virus. Por esta razón, la OMS recomienda el examen de las personas que puedan correr un alto riesgo de infección. Los grupos de población más expuestos al riesgo de infección con el VHC son aquellas personas consumidoras de drogas inyectables, receptores de productos sanguíneos infectados o sometidos a intervenciones invasivas en centros sanitarios cuyas prácticas de control de la infección son inapropiadas, niños nacidos de madres infectadas, personas cuyas parejas sexuales están infectadas con el VHC, personas infectadas con el VIH...

Para el diagnóstico de la enfermedad se lleva a cabo la caracterización virológica de la infección por el VHC que consiste en la determinación del genotipo, subtipo y carga viral, además de descartar en todos los pacientes la existencia de una coinfección por el VHB y/o por el VIH mediante la realización de los marcadores serológicos adecuados. Por último, debe evaluarse la gravedad del daño hepático, un paso clave para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento de los pacientes. Se realiza una biopsia hepática para cuantificar la cantidad y distribución del colágeno. Los pacientes se clasifican utilizando la escala de fibrosis METAVIR que comprende 5 estadios desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis). La biopsia hepática no está exenta de complicaciones por lo que en la práctica clínica se sustituye por pruebas no invasivas como la elastografía (con Fibroscan) que proporciona una información instantánea de la rigidez del hígado mediante ondas de ultrasonido, una técnica rápida e indolora. El

desarrollo de fibrosis es un proceso dinámico, no lineal y variable de paciente a paciente, por lo que su evaluación requiere valoraciones repetidas a lo largo del tiempo.

1.5 Evolución del tratamiento

El tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C ha experimentado numerosos cambios como consecuencia de la autorización sucesiva en un corto periodo de tiempo de nuevos antivirales orales de acción directa.

Desde 1992, el tratamiento del virus C ha estado basado en un tratamiento biterapia, asociación de PEG-interferón (PEG-IFN) y Ribavirina (RBV), siendo posible desde 2011 asociar, en los pacientes con genotipo 1, los primeros inhibidores de la proteasa NS3/4A (Boceprevir y Telaprevir). Esta triple terapia (PEG-interferón, Ribavirina e inhibidor de proteasa) permitía alcanzar una tasa de curación del 75 % en los enfermos infectados por el genotipo 1 que no habían recibido tratamiento alguno (enfermos naïve) y de cerca del 50 % en los que no habían presentado respuesta a un tratamiento doble previo. Sin embargo, la triple terapia está asociada a ciertos efectos indeseables. Por ejemplo, a la presencia de exantema cutáneo (debido al uso de Telaprevir) que hasta en un 5% de los casos podría ser grave, de anemia (debido al uso de Telaprevir y Boceprevir) o de disgeusia (por Boceprevir), por lo que estos fármacos fueron retirados por considerarse altamente tóxicos. Por otro lado, la ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral. En los últimos años se han incorporado nuevos antivirales frente al virus C que han incrementado la eficacia del tratamiento, acortando en muchos enfermos la duración del tratamiento pero también el coste y la variedad de efectos adversos. Estos nuevos antivirales son Sofosbuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Simeprevir, Daclatasvir y Ledipasvir.

La amplia posibilidad de combinaciones farmacológicas, la variabilidad de situaciones clínicas hace necesario el establecimiento de una estrategia y ordenamiento en el acceso a estos nuevos medicamentos (criterio de priorización).

Los grupos de pacientes prioritarios para el tratamiento con antivirales orales de acción directa (libres de PEG-interferón) incluyen:

- Pacientes con fibrosis hepática significativa (F4, F3 y F2)
- Pacientes en lista de espera de trasplante
- Trasplantados con recidiva de infección

- Pacientes que no han respondido a la triple terapia con inhibidores de la proteasa de 1ª generación
- Trasplantados no hepáticos con hepatitis C
- Pacientes con hepatitis C con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes

La estrategia terapéutica está basada en la seguridad y eficacia terapéutica de los fármacos, sin embargo los factores que definen las diferentes opciones terapéuticas son el genotipo y el grado de fibrosis. La duración recomendada para estos pacientes es, por lo general, de 12 semanas aunque en ocasiones puede alargarse a 24.

Genotipo 1, con fibrosis significativa F2- F4	
Naïve (no tratados previamente)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sofosbuvir más Simeprevir ○ Sofosbuvir más Daclatasvir ○ Sofosbuvir más Ledipasvir ○ Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir y Ombitasvir <p><u>(todas con o sin Ribavirina)</u></p>
No respondedores	<ul style="list-style-type: none"> ○ Simeprevir más Sofosbuvir ○ Sofosbuvir más Ledipasvir ○ Sofosbuvir más Daclatasvir <p><u>(todas con o sin Ribavirina)</u></p>
Genotipo 2, con fibrosis significativa F2- F4	
Naïve	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sofosbuvir más Ribavirina ○ Sofosbuvir más Ribavirina, más PEG-interferón o en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad
Genotipo 3, con fibrosis significativa F2- F4	
Naïve	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sofosbuvir más Daclatasvir con/sin Ribavirina ○ Sofosbuvir más Ledipasvir con/sin Ribavirina ○ Sofosbuvir más Ribavirina y PEG-

	interferón, en pacientes susceptibles de ser tratados con PEG-interferón y en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad
Con cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sofosbuvir más Daclatasvir ○ Sofosbuvir más Ribavirina
Genotipo 4, con fibrosis significativa F2- F4	
Naïve	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sofosbuvir más Ledipasvir ○ Sofosbuvir más Daclatasvir ○ Paritaprevir/Ritonavir más Ombitasvir más Ribavirina en no cirróticos ○ Sofosbuvir más Simeprevir
No respondedores	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sofosbuvir más Simeprevir con/sin Ribavirina ○ Sofosbuvir más Ledipasvir con/sin Ribavirina ○ Sofosbuvir más Daclatasvir con/sin Ribavirina ○ Paritaprevir/Ritonavir más Ombitasvir más Ribavirina en no cirróticos
Genotipo 5 y 6, baja prevalencia en España	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Biterapia: PEG-interferón y Ribavirina durante 24 semanas ○ Alternativa: Sofosbuvir más PEG-interferón y Ribavirina durante 12 semanas 	
Coinfectados VIH-VHC (progresión más rápida, más riesgo de cirrosis, de descompensación y muerte por fallo hepático)	
Tratamiento debe ser idéntico al de los pacientes mono infectados por el VHC, prestando especial atención al potencial riesgo de interacciones	

Con el desarrollo de estas combinaciones terapéuticas se ha avanzado mucho en el control de la infección por el virus VHC, sin embargo algunos de ellos generan efectos adversos tales que, a pesar de ser poco frecuentes afortunadamente, dificultan en muchas ocasiones la adherencia al tratamiento. Este es el caso de **Ribavirina**, un

análogo sintético de nucleósidos, que consigue acortar la duración del tratamiento y genera altas tasas de efectividad pero que, en ocasiones, genera diversos problemas:

En los ensayos clínicos se observó una disminución de los niveles de hemoglobina hasta < 10 g/dl en el 14 % de los pacientes adultos y en el 7 % de los niños y adolescentes tratados con Ribavirina en combinación con PEG-interferón alfa-2b. La anemia asociada a Ribavirina podría resultar en un deterioro de la función cardíaca o una exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria y, por lo tanto, se debe tener especial cuidado en pacientes con algún tipo de trastorno cardiovascular.

También se han observado otros efectos como disfunción tiroidea, por lo que se deben controlar los niveles de TSH.

Además, es importante señalar el efecto altamente teratógeno de Ribavirina tanto en mujeres como en hombres. Es obligatorio el uso de medidas anticonceptivas durante el tratamiento y seis meses después. Las mujeres en edad fértil deberán usar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

Las reacciones adversas derivadas del uso de Ribavirina son muy heterogéneas ya que es un fármaco altamente tóxico; las más frecuentes son anemia, neutropenia, alteración de la función tiroidea, anorexia, depresión, ansiedad e insomnio, cefaleas, mareos, deterioro visual, pérdida auditiva, disnea, tos, hipo o hipertensión, diarrea, náuseas y vómitos, hiperbilirrubinemia (asociada en la mayoría de los casos a la anemia hemolítica que desencadena), alopecia, prurito, mialgia, artralgia, fatiga, rigidez, fiebre, pérdida de peso...

En 2012 aparecen los nuevos antivirales orales de acción directa (inhibidores de la proteasa y de la polimerasa), fármacos con una eficacia del 96-97%, con posologías muy sencillas y muy seguros, aunque con algunas reacciones adversas que, en escasas ocasiones, son las causantes del abandono o interrupción del tratamiento.

Una de las combinaciones terapéuticas más empleadas es la **asociación de Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)**. Combina dos antivirales con mecanismos de acción diferenciados y perfiles de resistencia no solapados, actuando contra diferentes puntos del ciclo replicativo de los genotipos 1 y 4 del virus C y Ritonavir, que es un inhibidor del citocromo CYP3A que, aunque por sí mismo carece de actividad frente al virus C, aumenta la exposición de Paritaprevir y, por lo tanto, su actividad antiviral.

Este efecto se ve potenciado por la asociación, en algunos pacientes, con Dasabuvir (**Exviera**®).

La seguridad de Ombitasvir, Paritaprevir y Dasabuvir se ha analizado según los resultados de 17 estudios fase I en voluntarios sanos (4.600 pacientes) que recibieron múltiples dosis, más los estudios en fase II y III hasta ahora revisados. Se llevaron a cabo los estudios SAPPHIRE I y II, frente a placebo y el estudio TURQUOISE-II, específicamente realizado en pacientes con cirrosis compensada. La frecuencia de acontecimientos adversos fue similar en los pacientes tratados con placebo y en los tratados con Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir sin Ribavirina. Los acontecimientos adversos graves fueron ligeramente superiores con el tratamiento antiviral que con placebo aunque, en cualquier caso, muy escasos (1,2% y 0,4%, respectivamente). La frecuencia de acontecimientos adversos fue mayor en los pacientes tratados con el régimen triple incluyendo Ribavirina, como se esperaba, y son aquellos descritos para este fármaco (el 8,5 % de sujetos que sí precisaron ajustes de la dosis de Ribavirina durante el tratamiento), es decir, fatiga, astenia, cefalea, náusea, diarrea, prurito y exantema. Once pacientes necesitaron ingreso hospitalario por acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión del mismo. Las causas fueron: accidente cerebrovascular, hipoxia, dolor abdominal, artritis, pancreatitis, angioedema, hepatitis aguda, anemia, EPOC, acidosis láctica y celulitis. En cuanto a las alteraciones en los parámetros analíticos, la anemia se produjo de acuerdo al uso o no de Ribavirina, aunque puede que el Dasabuvir tenga un pequeño efecto en este sentido.

En la siguiente tabla se recogen las reacciones adversas identificadas con Viekirax en combinación con Dasabuvir con o sin Ribavirina:

Frecuencia	Viekirax + dasabuvir + ribavirina* N = 2.044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Frecuentes	Anemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Muy frecuentes	Insomnio	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes	Náuseas	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Muy frecuentes	Prurito	
Frecuentes		Prurito
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Muy frecuentes	Astenia Fatiga	

En los pacientes tratados con combinación de 3 antivirales con Ribavirina se recogieron un 6,7% de anemias, todas ellas grado 1 ($Hb > 10$ g/dL), entendiendo anemia como cualquier valor por debajo del límite inferior de normalidad. Casi todos estos pacientes requirieron modificaciones de dosis, un 0,08% la suspensión de Ribavirina en su tratamiento y un 0,2% necesitaron eritropoyetina o transfusión. Las anemias más graves, se manifestaron con menor frecuencia pero casi siempre asociadas a unos altos niveles de bilirrubina total. El principal causante de esta hiperbilirrubinemia es Paritaprevir (pico máximo observado en la primera semana de tratamiento), aumentando cuando se asocia con Ribavirina por la hemólisis que produce. Los resultados de los estudios realizados aparecen recogidos en la siguiente tabla:

Parámetros de laboratorio	SAPPHIRE I y II	PEARL II, III y IV	TURQUOISE II (sujetos con cirrosis)
	Viekirax + dasabuvir + ribavirina 12 semanas N = 770 n (%)	Viekirax + dasabuvir 12 semanas N = 509 n (%)	Viekirax + dasabuvir + ribavirina 12 o 24 semanas N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × LSN* (grado 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
>20 × LSN (grado 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobina			
<100-80 g/l (grado 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
<80-65 g/l (grado 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
<65 g/l (grado 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Bilirrubina total			
>3-10 × LSN (grado 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
>10 × LSN (grado 4)	1/765 (0,1 %)	0	0

*LSN = límite superior de la normalidad de los análisis clínicos.

Otra alternativa terapéutica es **Harvoni® (Ledipasvir más Sofosbuvir)**. Ledipasvir es un inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial para la replicación del virus y Sofosbuvir es un inhibidor nucleótido de la polimerasa NS5B. Hasta la fecha, no se han notificado efectos secundarios específicos para los inhibidores de NS5A. La evaluación de la seguridad se basa en los datos combinados de tres ensayos clínicos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) en los que participaron 215, 539 y 326 pacientes que recibieron Ledipasvir/Sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y 216, 328 y 328 pacientes que recibieron un tratamiento combinado de Ledipasvir/Sofosbuvir más Ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente. El número de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos fue muy baja (<1%) siendo los efectos secundarios más comunes el dolor de cabeza leve y la fatiga. Tras la adición de

Ribavirina, la frecuencia de aparición de efectos adversos fue mucho mayor y se manifestaron todos aquellos efectos recogidos en el perfil de seguridad de Ribavirina.

Otro de los antivirales que se utiliza en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la hepatitis C es **Daclatasvir (Daklinza®)**, inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial para la replicación viral, utilizado en combinación con otros fármacos en función del genotipo del virus. Su perfil de seguridad global se basa en datos de pacientes con infección crónica por el VHC que recibieron Daclatasvir una vez al día en combinación con Sofosbuvir con o sin Ribavirina o PEG-interferón de un total de ocho ensayos clínicos. En aquellos pacientes tratados con Daclatasvir más Sofosbuvir las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cansancio, cefalea y náuseas. En cuanto a los que recibieron Daclatasvir en combinación con PEG-interferón alfa y Ribavirina las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 1\%$) fueron cansancio, cefalea, prurito, insomnio, síndrome pseudogripal, sequedad de piel, náuseas, disminución del apetito, alopecia, erupción cutánea, astenia, irritabilidad, mialgia, anemia, pirexia, tos, disnea, neutropenia, diarrea y artralgia. El perfil de seguridad de Daclatasvir en combinación con la biterapia PEG-interferón/Ribavirina fue similar al observado con PEG-interferón y Ribavirina sólo, incluyendo los pacientes con cirrosis. Estos datos parecen indicar que Daclatasvir no afecta a la incidencia o a la gravedad de los efectos secundarios asociados a los regímenes con PEG-interferón y Ribavirina, no afectando por lo tanto al perfil de tolerabilidad de estos esquemas de tratamiento. En los estudios realizados se observaron muy pocas interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos asociados a Daclatasvir.

Respecto a anomalías de laboratorio, se observaron casos de niveles bajos de fósforo y altos de glucosa, además de una disminución de los niveles de hemoglobina asociada al empleo de Ribavirina en la combinación terapéutica apoyando la hipótesis de que Daclatasvir no empeora el perfil de efectos secundarios al utilizarse en combinación con otros fármacos.

Todos los pacientes tratados deben ser monitorizados mediante la realización de ARN del VHC durante el tratamiento y en las semanas 4 y 12 después de finalizar el tratamiento con el objetivo de confirmar la curación virológica de enfermedad. Además, se recomienda la comprobación de la respuesta virológica sostenida (RVS) a los 6-12 meses de la primera determinación negativa de ARN del VHC. Por otra parte, teniendo

en cuenta el riesgo de reinfección, es aconsejable la monitorización anual del ARN del VHC en pacientes con conductas de riesgo

2. Objetivos

Para realizar este trabajo se seleccionaron y estudiaron 140 pacientes infectados por el virus de la hepatitis C y tratados con las diferentes alternativas terapéuticas con los siguientes objetivos:

- Analizar los efectos adversos derivados del tratamiento frente al VHC y agruparlos según órgano y aparato.
- Estudiar la incidencia de reacciones adversas en función de la estrategia terapéutica empleada.
- Comparar en profundidad el perfil de seguridad de Ribavirina con los datos recogidos del grupo de pacientes en estudio.
- Comparar las reacciones adversas observadas en el estudio con las encontradas en los diferentes ensayos clínicos consultados.

3. Metodología

Se revisaron el Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud propuesto por el Ministerio de Sanidad y Consumo el 21 de mayo de 2015 así como los informes de posicionamiento terapéutico de Daclatasvir (Daklinza®) de febrero de 2015, de Harvoni® (Ledipasvir/Sofosbuvir), de Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) y de Exviera® (Dasabuvir) publicados el 20 de marzo de 2015.

Para analizar los perfiles de seguridad de todos los fármacos antivirales empleados actualmente en el tratamiento de la hepatitis C, se consultaron las fichas técnicas recogidas en la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Por otro lado, se realizó una cohorte 141 pacientes, todos aquellos infectados por el virus VHC, tratados desde el 4 de mayo al 27 de julio de 2015 en el Hospital Infanta Leonor de Madrid. La recogida de datos se realizó desde la Historia Clínica (SELENE) de cada paciente, tomando de éstos edad, sexo, tratamiento, grado de fibrosis, genotipo del virus, pacientes naïve o no respondedores a terapias anteriores, coinfectados o monoinfectados, grado de respuesta al tratamiento e inicio de éste.

El tratamiento de la información recogida de la Historia Clínica de los pacientes se realizó siempre de acuerdo con la Ley de protección de Datos de Carácter Personal. Los datos recogidos han sido mantenidos en el anonimato, en ningún momento se pudo identificar a los pacientes.

Con ayuda de tablas y gráficos de Excell, se analizaron los datos y se llevó a cabo un estudio comparativo.

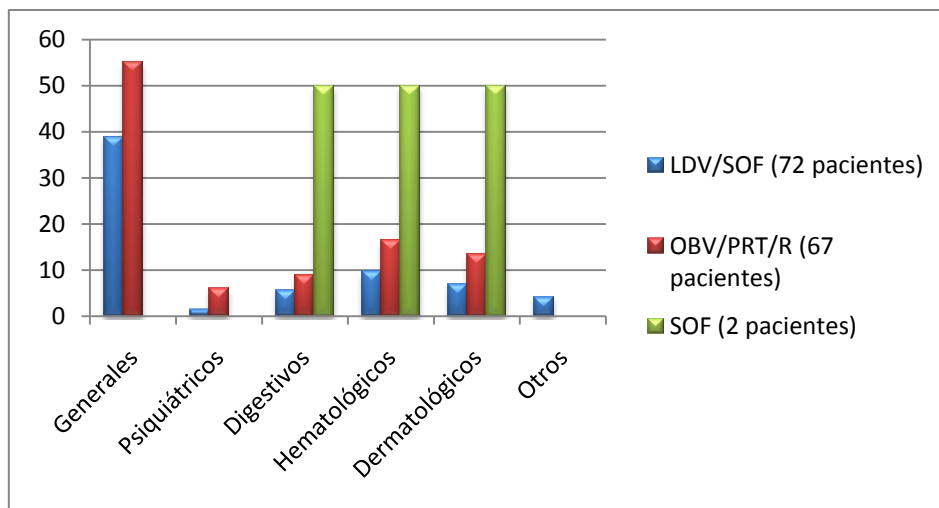
4. Resultados y discusión

SEGURIDAD

- **Incidencia de las reacciones adversas clasificadas en órganos y aparatos según estrategia terapéutica**

Analizando cada paciente y agrupando las reacciones adversas encontradas en función de órganos, aparatos y sistemas, se obtuvo el siguiente gráfico donde se observa que la mayoría de los efectos adversos son de tipo inespecífico (fatiga, astenia, cefalea, mareo, insomnio...), trastornos hematológicos sobre todo debidos a descenso en los valores de hemoglobina y alteraciones dermatológicas. Todas ellas de carácter leve y que se resuelven espontáneamente.

En el gráfico se representa el porcentaje de pacientes que presentó reacciones adversas de tipo general, psiquiátrico, digestivo, hematológico o dermatológico en función de la estrategia terapéutica utilizada (con o sin Ribavirina). El efecto de la Ribavirina sobre la presencia o no de reacciones adversas durante el tratamiento de la Hepatitis C se estudia en profundidad posteriormente ya que en muchas ocasiones, el desarrollo de efectos adversos están relacionados directamente a la dosis de Ribavirina pautada.



En el gráfico destacan los efectos adversos de carácter inespecíficos, son los más habituales. Hasta un 55,22% de los pacientes tratados con Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir presentaron a lo largo del tratamiento astenia, cefaleas, mareos que condicionaban su calidad de vida. Este dato es algo más bajo en aquellos tratados con Ledipasvir/Sofosbuvir, un 38,89% de los 72 pacientes tratados con esta combinación de antivirales.

De los 141 pacientes, 15 presentaron alteraciones dermatológicas de los cuales 6 manifestaban prurito, 4 sequedad en diversas zonas expuestas al sol y el resto son casos puntuales de exantemas, eccemas y descamación. Si analizamos en función de la estrategia terapéutica empleada, se observa que son más frecuentes (13,4%) en pacientes tratados con Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y que, además, 12 de los 15 pacientes con trastornos dermatológicos estaban tratados con Ribavirina.

En cuanto a los trastornos de tipo hematológico, un 12,8% de los 141 pacientes (18 de ellos) presentaron a lo largo del tratamiento unos valores de hemoglobina inferiores a la normalidad. La anemia se manifestó con mayor frecuencia y gravedad en aquellos tratados con la combinación de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (11 pacientes) que con la de Ledipasvir/Sofosbuvir (6 pacientes) o con monoterapia de Sofosbuvir (1 paciente) aunque los datos con esta terapia no son muy representativos ya que solo dos pacientes de nuestro estudio estaban tratados con esta alternativa terapéutica. Esta anemia está asociada directamente al empleo de Ribavirina ya que de los 18 pacientes con anemia, 17 de ellos estaban siendo tratados con Ribavirina como tratamiento adyuvante.

También se encontraron 7 casos de alteraciones psiquiátricas (ansiedad, apatía y labilidad emocional). Cinco de estos 7 pacientes con trastornos psiquiátricos estaban en tratamiento con Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (un 16,42% del total de pacientes con este tratamiento) y de los cuales 4 también con Ribavirina.

De los 11 casos con alteraciones digestivas encontradas, a diferencia de los casos anteriores no están relacionadas directamente con el empleo de Ribavirina. Se observaron homogéneamente tanto en aquellos tratados con Ribavirina como en los que no, pero más frecuentes en aquellos tratados con Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir (8,95%) que con Ledipasvir/Sofosbuvir (5,55%).

Por otro lado, 3 pacientes de los 72 tratados con Ledipasvir/Sofosbuvir presentaron síntomas no descritos anteriormente, artromialgias y dolores musculares, estos efectos adversos no se encontraron en pacientes con otros tratamientos.

○ **Relación de las reacciones adversas en función de la estrategia terapéutica**

Si de los 141 pacientes estudiados, analizamos solo los 72 fueron tratados con la combinación Ledipasvir/Sofosbuvir nos encontramos con que un 39% sufrieron síntomas de tipo general, sobre todo astenia (14 pacientes), cefalea (12 pacientes) e insomnio (5 pacientes) además de otros casos puntuales de náuseas, mareos... De estos 72 pacientes, 6 presentaron anemia (4 leve, 1 moderada y 1 grave) todos asociados al tratamiento coadyuvante de Ribavirina y 5 manifestaron alteraciones dermatológicas (4 pacientes con prurito y 1 con erupción papulosa).

Por otro lado, 67 pacientes de los 141 fueron tratados con la otra combinación de antivirales de acción directa disponibles, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. Más del 50% presentaron síntomas inespecíficos (23 pacientes con astenia, 8 con cefalea y el resto casos puntuales de mareos o náuseas) tanto aquellos tratados con Ribavirina como los que no. De estos 67 pacientes, 6 presentaron alteración en el ciclo circadiano y 4 de ellos manifestaron ansiedad, apatía o labilidad emocional asociados al empleo de Ribavirina en todos ellos. Un 16,4%, es decir, 11 pacientes tuvieron valores de hemoglobina por debajo de la normalidad en algún punto del seguimiento del tratamiento. Todos los pacientes con anemia excepto uno, estaban siendo tratados además con Ribavirina. Lo mismo ocurre con las alteraciones cutáneas y dermatológicas, se presentaron reacciones adversas como prurito, sequedad y descamación en manos en 9 pacientes de los cuales 8 estaban siendo tratados con la combinación de antivirales y Ribavirina.

En cuanto a los 2 pacientes de los 141 en tratamiento con Sofosbuvir junto con Ribavirina, se observaron únicamente los efectos adversos de tipo hematológica y dermatológico asociados a Ribavirina.

- **Efectos adversos asociados a Ribavirina**

De los 51 pacientes tratados con Ribavirina, 17 manifestaron anemia, es decir el 33%. La anemia manifestada fue leve en 11 de los casos, moderada en 4, y grave en 2. Además, en algunos de estos pacientes se observó un aumento en los niveles de bilirrubina total. En los estudios realizados desde el inicio del empleo de Ribavirina en la terapia antiviral, se observó que el tipo de anemia que se puede desarrollar es la hemolítica. La anemia hemolítica es una afección por la que los glóbulos rojos se destruyen a un ritmo más rápido de lo que el cuerpo puede fabricarlos. Por esta razón, asociada a esta hemólisis, se observa en algunos casos un aumento de la concentración de bilirrubina. La probabilidad de un paciente de presentar anemia depende de la dosis de Ribavirina que se le administra.

Los síntomas más comunes de la anemia son insuficiencia respiratoria, fatiga, palidez, escalofríos, aceleración del ritmo cardíaco, depresión y deterioro de la calidad de vida. Si no se trata, la anemia hemolítica puede provocar ictericia, oscurecimiento de la orina y dilatación del bazo. En los casos más graves, puede producirse una parada cardíaca (ataque al corazón). Por eso, antes de comenzar el tratamiento anti-VHC con Ribavirina es importante hacerse una exploración física para descartar problemas cardíacos.

En general, la anemia asociada a Ribavirina se resuelve disminuyendo la dosis o bien administrando la hormona del factor de crecimiento (eritropoyetina) para favorecer la producción de glóbulos rojos cuando los valores de hemoglobina descienden de 10 g/dL de sangre. Sin embargo, si los niveles descienden demasiado (<8,5 g/dL) es necesario suspender el tratamiento con Ribavirina.

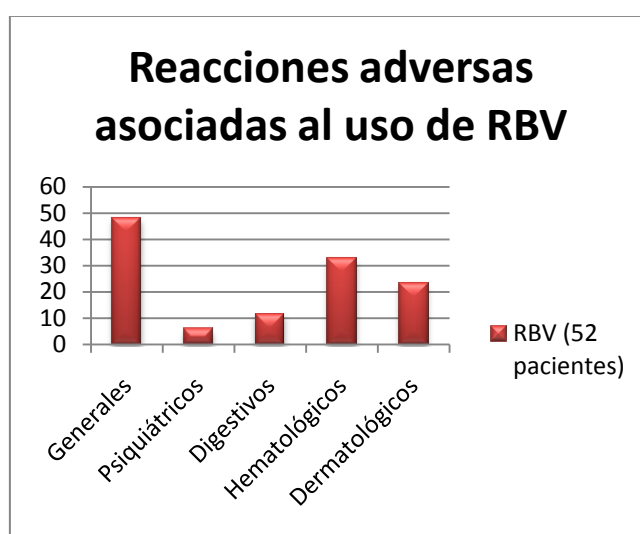
Por otro lado, de los 15 casos totales encontrados con alteraciones dermatológicas, 12 de ellos están relacionados con el uso de Ribavirina. De estos 12 pacientes, 9 de ellos presentaron prurito en diferentes zonas y el resto erupciones, eccemas, síndrome seco asociado a la infección por VHC...

En los ensayos clínicos se demostró que el empleo de Ribavirina es responsable en algunos casos del desarrollo de alteraciones psiquiátricas, como observamos en nuestro estudio con 51 pacientes tratados con Ribavirina. Cinco de ellos presentaron episodios

de ansiedad, apatía y labilidad emocional y diez presentaron insomnio y alteraciones del sueño.

En el siguiente gráfico, se comprueba como Ribavirina es en muchas ocasiones el responsable directo de la presencia de reacciones adversas de tipo general, hematológico y dermatológico. Casi la mitad de los 52 pacientes tratados con Ribavirina presentaron síntomas inespecíficos, un 32,69% alteraciones hematológicas asociadas a la hemólisis y la consiguiente presencia de anemia y un 23,08% manifestaron prurito y sequedad en diversas zonas.

Todos estos datos se encuentran representados en el siguiente gráfico:



- **Comparación de las reacciones adversas encontradas con las descritas en los ensayos clínicos**

Las reacciones adversas observadas en los pacientes del estudio fueron parte de las encontradas durante los ensayos clínicos ya descritos anteriormente. Destacan, como ya hemos comentado, todos aquellos síntomas de tipo inespecífico y siempre de carácter leve con resolución espontánea.

RECIDIVAS Y FALLOS TERAPÉUTICOS

En el grupo de pacientes seleccionado, no se observan casos de recidivas. Las recidivas se producen cuando el paciente presenta un nivel indetectable de virus en la sangre en el momento de finalizar el tratamiento, pero la concentración de ARN viral aumenta de nuevo al dejar el tratamiento y si al cabo de 6 meses o antes el análisis es positivo significa que no ha habido respuesta virológica sostenida. No ha habido curación y por tanto la persona deberá ser re-evaluada para recibir de nuevo tratamiento. Las razones

por la cuales la terapia de la hepatitis C fracasa pueden ser variadas (intolerancia y toxicidad), terapia, dosificación y duración del tratamiento inadecuados o baja adherencia al tratamiento.

Respecto a los fallos terapéuticos, encontramos 2 casos de los 141 estudiados. Los dos fallos terapéuticos son debidos al fallecimiento del paciente. Uno de ellos, con cirrosis descompensada, fallece, tras haber alcanzado la indetectabilidad de ARN viral, por parada cardiorrespiratoria tras fallo hepático agudo. El otro paciente fallece por hepatocarcinoma en estado avanzado tras decidir no prolongar el tratamiento de 12 a 24 semanas por presentar angina de pecho.

En general, se puede afirmar que en los 141 pacientes estudiados se ha observado un 100% de efectividad. Todos consiguieron la indetectabilidad al final del tratamiento, es decir, la curación virológica y posteriormente esta indetectabilidad del virus se mantuvo hasta 6 meses después (carga viral sostenida).

5. Conclusiones

Los nuevos antivirales de acción directa para el tratamiento de la Hepatitis C aprobados en España desde 2015 tienen ,combinados entre ellos, un alto potencial de curación para todos los genotipos del VHC, permitiendo prescindir en muchos casos de Ribavirina y sobre todo de PEG-interferón por la prolongada duración del tratamiento y a los innumerables efectos adversos que presenta (insuficiencia cardíaca, sepsis, leucopenia, depresión, pérdida de visión). Los nuevos antivirales ofrecen tasas de curación muy elevadas a los pacientes infectados por cualquiera de los diferentes 6 genotipos del VHC (de los 141 pacientes estudiados 118 infectados por el genotipo 1, 9 por el genotipo 3 y 14 por el genotipo 4).

Se ha mejorado también la adherencia al tratamiento, ya que la biterapia PEG-interferón/Ribavirina presentaba un perfil de seguridad que obligaba en numerosas ocasiones al paciente a abandonar el tratamiento. Este factor es importante porque la adherencia al tratamiento es básica para que los antivirales de acción directa sean eficaces. Para que la adherencia a un tratamiento pueda considerarse buena se deben tomar como mínimo más del 95% de las dosis tal como fueron pautadas, a su hora y cumpliendo con las pautas de ingestión que se han marcado por el médico que supervisa el tratamiento

Este espectacular y rápido progreso es debido al esfuerzo de la investigación básica y en último término de la industria farmacéutica, que ha proporcionado moléculas que interfieren específicamente en la replicación del virus de la hepatitis C (VHC) y consiguen su eliminación. Este evidente continuo avance, ha determinado que para un mismo paciente existan varias posibilidades de tratamiento, en función de su situación clínica y del genotipo del virus.

Tanto los fármacos ya aprobados como las moléculas que se encuentran en fases avanzadas de investigación significan una auténtica revolución terapéutica. Los tratamientos son más tolerables, más eficaces y con menor tiempo de duración. La revolución en el tratamiento de la hepatitis C está en marcha y en pocos años tendremos posibilidad de curación de más del 95% de las personas tratadas.

Un inconveniente es el elevado coste de los tratamientos que puede dejar a una proporción muy elevada de pacientes infectados sin la posibilidad de resolver de una manera definitiva la enfermedad que les afecta y que pone su vida en peligro, ya que se imponen medidas restrictivas para su aplicación. Para que las aprobaciones de fármacos se traduzcan en beneficios clínicos para toda la población infectada, es imprescindible que la negociación de precios entre las compañías farmacéuticas propietarias de los fármacos y las autoridades sanitarias de los diversos países conduzcan a precios que permitan usar estos medicamentos en pacientes más allá de los casos de los que tienen enfermedad hepática más avanzada y sin comprometer la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

6. Bibliografía

- *Plan Estratégico para el abordaje del tratamiento de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- *Documento del II Consenso español sobre el tratamiento de la Hepatitis C*. Sevilla 21 y 22 noviembre 2014. Asociación Española para el Estudio del Hígado
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daclatasvir (Daklinza®)*.
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)*.

- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) y Exviera® (Dasabuvir).*
- *Ficha Técnica de Sofosbuvir (Sovaldi®). AEMPS*
- *Ficha Técnica de Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). AEMPS*
- *Ficha Técnica de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®). AEMPS*
- *Ficha Técnica de Ribavirina. AEMPS*
- *Ficha Técnica de Dasabuvir (Exviera®). AEMPS*
- *Ficha Técnica de Daclatasvir (Daclinz®). AEMPS*
- Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis- Hepatitis C. Disponible en <http://asscat-hepatitis.org/hepatitis-c/>
- *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2016* (Directrices para la detección de la hepatitis C y la atención y el tratamiento de las personas infectadas). Organización Mundial de la Salud.