

HEPATITIS C: UN CAMBIO DE PARADIGMA. ACTUALIZACIÓN.

Hepatitis C: A Paradigm Change. Actualization

Tito Alvarado Matute MD, MPH, MsCTM

Médico Internista Infectólogo

RESUMEN. La hepatitis C constituye un enorme problema de salud pública mundial. Es causada por los virus de hepatitis C. Se han descrito 6 genotipos distribuidos por el Mundo, transmitidos al humano, primordialmente por vía parenteral. La infección, generalmente asintomática en 85% de los casos, en su fase crónica produce cirrosis, insuficiencia hepática, manifestaciones extrahepáticas y hepatocarcinoma en 80% de las personas; se considera la causa principal de trasplante hepático en USA. Se calcula que el mundo, existen 170-240 millones de personas infectadas, en su mayoría sin saberlo hasta que sobrevienen las complicaciones. Entre 2001 y 2011, el tratamiento estándar fue Interferon pegilado y Ribavirina durante aproximadamente 48 semanas, obteniéndose respuesta viral sostenida (RVS) entre 40% y 50%, con poca tolerabilidad y efectos adversos. Después de 2011, inició la terapia triple con Interferon pegilado, Ribavirina y Telaprevir o Boceprevir, tratamientos más cortos, con resultados de RVS entre 65% y 75%. En 2014 se utilizaron drogas antivirales orales (1 tab./día-Sofosbuvir o Simeprevir; ambos aceptados por la FDA en 2013), y Ledipasvir, Dasabuvir-Ombitasvir, Daclastavir, Elbastavir, Grazoprevir solos o combinados con Ribavirina, durante 12-24 semanas, lográndose RVS de 90%-100%). El diagnóstico precoz y el inicio de tratamiento es la mejor estrategia para reducir el impacto de la enfermedad. La OMS tiene como objetivo global eliminar la hepatitis C para 2030, pero la ineficacia de diagnóstico oportuno y los elevados costos de las drogas, dificultarán cumplir el eslogan: “**testar y tratar a la mayor brevedad posible**” En conclusión, existe evidencia científica para declarar que: el tratamiento de la hepatitis C constituye un nuevo paradigma de que la enfermedad es curable.

Palabras clave: hepatitis C, trasplante de hígado

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C constituye un enorme problema de salud pública a nivel mundial¹. Esta enfermedad es causada por los virus de hepatitis C descubiertos en 1989⁽²⁾. Entre los virus de interés en patología humana, el de la hepatitis C es uno de los de mayor grado de diversidad genética que se han estudiado hasta el momento; con una tasa de reproducción de un trillón de partículas virales al día, en pacientes con enfermedad crónica. Esta elevada diversidad genética ha sido uno de los principales obstáculos para la obtención de vacuna para prevenir la infección. La heterogeneidad genética que presenta puede ser intragenomas, dando lugar a las cuasi especies víricas, e intergenomas, que dan lugar a los genotipos y subtipos. Esta tasa de reproducción viral, es incluso superior que la del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Posteriormente³⁻⁵, se describieron 6 genotipos mayores y 11 genotipos distintos, distribuidos por todo el Mundo, cuya transmisión a seres humanos tiene lugar primordialmente, por la vía parenteral⁶. La infección es generalmente asintomática; es decir, silenciosa en 85% de los casos^{4,6}; no obstante, su fase crónica produce cirrosis, insuficiencia hepática, manifestaciones extrahepáticas y el hepatocarcinoma en 80% de las personas; considerándose esta enfermedad, la causa principal de trasplante hepático en los Estados Unidos.

Se calcula que, a nivel mundial, existen entre 170 y 240 millones de personas infectadas⁶⁻⁸, las que en su gran mayoría no se percatan de que tienen la infección, hasta que sobrevienen las complicaciones. En Honduras, se ha publicado pocos estudios que revelen el verdadero panorama de esta enfermedad; sin embargo, un estudio serológico realizado en pacientes politransfundidos, demostró que 7% sufre de la infección⁹. El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC)^{7,10,11} está recomendando a todas las personas nacidas entre los años 1945 y 1965 (“Babyboomers”), hacerse la prueba de hepatitis C, ya que, en esta población, la infección es seis veces mayor que en las personas nacidas en otras épocas. A quienes resultan positivos, se les ofrece terapias curativas, evitándose con ello complicaciones que resultarían ser más onerosas para el país.

DESARROLLO:

En el manejo inicial de la hepatitis C, se ha utilizado Interferon no pegilado, solo o con Ribavirina, obteniéndose resultados poco satisfactorios⁸. Entre los años 2001 y 2011, el tratamiento estándar fue Interferón pegilado y Ribavirina durante aproximadamente 48 semanas, dependiendo del genotipo viral implicado, obteniéndose respuesta viral sostenida (RVS) entre 40% y 50% para el genotipo 1, y entre 70% y 80% para genotipos 2 y 3³. No obstante, la tolerabilidad a estas drogas era deficiente, induciendo frecuentemente en los pacientes, efectos secundarios indeseables; particularmente la anemia hemolítica⁵. Después del año 2011, se inició la terapia triple con Interferón pegilado, Ribavirina y Telaprevir o Boceprevir (inhibidores de proteasa

Recibido para publicación el 04/2017, aceptado el 05/2017
Dirección para correspondencia: Dr. Tito Alvarado Matute

Correo electrónico: titoalvaradom@yahoo.com

orales aceptados por la FDA en ese mismo año), en tratamientos relativamente cortos, y con resultados de RVS entre 65% y 75%^{7,8}.

En 2014 se utilizaron drogas antivirales orales de vida media prolongada, en dosis de una tableta al día (Sofosbuvir-inhibidor de polimerasa, o Simeprivir-inhibidor de proteasa, ambos aceptados por la FDA en 2013, y Ledipasvir, Dasabuvir/Ombitasvir, solos o combinados con Ribavirina, durante 12 a 24 semanas de tratamiento), lográndose RVS entre 90% y 100%^{3,8,12,13}, y facilitando de esa manera, el cumplimiento terapéutico de las dosis de fármacos y su estricta adherencia ordenada por el especialista.

Otro objetivo muy importante era conseguir regímenes de tratamiento con pocas interacciones con otros fármacos; de manera que se convirtieran en tratamientos fácilmente compatibles con los que el paciente debía tomar para otras comorbilidades como la infección VIH. Se desarrollaron nuevos fármacos antivirales de acción directa de segunda generación contra el virus de hepatitis C, y sus combinaciones están ya aprobadas y comercializadas, y ofrecen las siguientes opciones terapéuticas^{10,14,15}: Sofosbuvir (Sovaldi), Simeprivir (Olisio), Sofosbuvir/Daclastavir (Daklinza), Ombistavir/Paritraprevir/Ritonavir (Viekira), Dasabuvir (Exviera), Sofosbuvir / Ledispravir (Harvoni), Elbasvir / Grazoprevir (Zepaxier), Sofosbuvir / Velpatasvir (Eplusa), cuyas tasas de curación se acercan a 100%.

Recientemente, con el objetivo de cambiar en forma definitiva el paradigma de tratamiento de la hepatitis C, se ha desarrollado otros nuevos fármacos antivirales de acción directa. Su desarrollo se ha basado en las siguientes premisas¹⁴: a) Lograr tasas de curación de 100%, independientemente de los genotipos del virus; es decir: drogas pangenotípicas, evitándose el genotipado en los pacientes antes de iniciar el tratamiento, y b) Mejorar los efectos secundarios de los regímenes utilizados actualmente, así como su biodisponibilidad prolongada para asegurar una buena adherencia. Constituyen ejemplos de estas drogas: ABT-493 (Gleaprevir) - (inhibidor de proteasa NS3/4^a) y ABT-530 (Pibrentasvir)-(inhibidor del complejo de replicación NS5A), cuyo nombre comercial es Maviret®, ya aprobada en Europa, prescribiéndose una sola tableta/día, durante 8-12 semanas, sin requerir Ribavirina. Es importante mencionar que estas drogas se utilizan en pacientes que no han respondido a otros regímenes con drogas de acción directa, y cuyo RVS oscila entre 98-100% para el genotipo 1, y 93-94% para el genotipo 3.

Los fármacos ya aprobados y los que se encuentran en fases avanzadas de investigación, constituyen una auténtica revolución terapéutica. Los tratamientos son más tolerables, más eficaces, y con menos duración. La posibilidad de eliminación de la hepatitis C está en progreso; teniéndose la posibilidad de curación en más de 95% de las personas tratadas.

Diversos estudios muestran que el diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento antiviral es la mejor medida para: a) Reducir el impacto de la enfermedad en los pacientes infectados por VHC, y b) El ahorro económico de los servicios de salud, como resultado de evitar el deterioro de los pacientes y en consecuencia, los enormes gastos generados en el tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas (glomerulonefritis, crioglobulinemia, tiroiditis, diabetes tipo 2, porfiria cutánea tarda, liquen plano, etc.), y las complicaciones ya conocidas de la enfermedad (cirrosis, hepatocarcinoma), tratada con trasplante hepático.³

La OMS⁽³⁾ tiene como objetivo global la eliminación de la hepatitis C para el año 2030, pero dos obstáculos pueden constituir una barrera infranqueable para que la innovación llegue a los pacientes y no se logre eliminar esta epidemia en este período: a) Ineficacia gubernamental en la detección de casos y b) El elevado costo de los nuevos fármacos. De tal forma, que es imperativo que existan acuerdos gubernamentales con las compañías farmacéuticas, orientados a disminuir precios para que los medicamentos sean asequibles a la mayoría de la población afectada por este virus. Esta es la única vía posible para asegurar el cumplimiento del eslogan: **“testar y tratar a la mayor brevedad posible”**.

El primer desafío es lograr el acceso a la medicación de los pacientes ya diagnosticados, y el segundo, poder diagnosticar a los ya infectados. Desafortunadamente, si no se logra resolver estos desafíos, los pacientes no podrán acceder a los nuevos tratamientos antes de sufrir las etapas avanzadas de la enfermedad hepática. Como impacto de ello, se tendría dificultad en la aprobación y optimización de estos fármacos y consecuentemente, no se lograría eliminar la Hepatitis C a nivel mundial.

CONCLUSIÓN:

En conclusión, ante la evidencia científica presentada a nivel mundial sobre el tratamiento de esta enfermedad, es posible declarar que el tratamiento de la hepatitis C constituye un nuevo paradigma con evidencia científica incuestionable, de que la enfermedad es curable.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Weekly epidemiological report. Washington: WHO; 1999:74-421
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non A-non B viral hepatitis genome. Science. 1989;244:359-362.
3. World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care and treatment of persons with Hepatitis C Infection [Internet]. Washington: WHO; 2014. [consultado el 12 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
4. Aidsinfonet.org. Hepatitis C Genotypes. [Internet]. USA: Aidsinfonet; 2014. Hoja informativa 674/2014/07/23. [consultado el 12 de enero de 2016]. Disponible en: http://aidsinfonet.org/fact_sheets/view/674
5. Maroto Vela MC, García García F. Variabilidad genética del virus de hepatitis C. [Internet]. Granada: SEIMC;sf. [Consultado el 24 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/viromicromol/variaVHC.pdf>
6. Mandell G, Bennett's J, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. [Internet]. 7th. ed. Churchill Livingstone: Elsevier ;2010. p.2157-2183
7. Centers for Disease Control and Prevention. Información General sobre

- Hepatitis C. [Internet]. USA: CDC: 2015. [Consultado el 24 de enero de 2017]. Disponible en: www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneral-FactSheet_sp.pdf
8. European Association for the study of the liver. EASL. Consensus Conference on Hepatitis C, París, 26-28, February, 1999. Consensus statement, European Association for the Study of the Liver. *J Hepatology*. 1999;30:956-961
 9. Vinelli E, Lorenzana I. Transfusion transmitted infections in multitransfused patients in Honduras. *J Clin Virol*. 2005; 34(suppl. 2) :S53-60
 10. American Association for the Study of Liver Disease; Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treatment Hepatitis C. [Internet]. USA: AASLD, IDSA; 2017. [consultado el 20 de octubre de 2017]. Disponible en: www.hcvguidelines.org/evaluate/testing-and-linkage
 11. University of New México. School of Medicine. Hepatitis C Community Project ECHO. [Internet]. New México: UNM School of Medicine; 2016 [consultado el 23 de enero de 2017]. Disponible en: echo.unm.edu/nm-teleecho-clinics/hepatitis-c-community-clinic/
 12. Lawitz E, Lalezart JP, Hassanein T, Kowdley K, PoordatF, Sheik A, et al. Sofosbuvir in combination with Peginterferonalfa 2a and ribavirina for non-cirrhotic treatment-naïve patients with genotypes 1,2 and 3 hepatitis C infection: a randomized double-blind phase 2 trial. [Internet]. 2013 [consultado el 12 de diciembre del 2014];13(5):401-408. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499158>
 13. European Association for the study of the liver. EASL Clinical practice guidelines:management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-264.
 14. Asociación Catalana de Malats de Hepatitis. Nuevos fármacos y nuevas estrategias para el tratamiento de la Hepatitis C.[Internet]. Barcelona: ASSCAT; 2017. [consultado el 25 de enero de 2017]. Disponible en: asscat-hepatitis.org/tratamiento-hepatitis-c/nuevas-estrategias-investigacion-nuevos-farmacos-contra-hepatitis-c/
 15. Assis DN, Limjk. New pharmacotherapy for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92: 294-305.

SUMMARY. Hepatitis C is a important health problem worldwide (approximately 170-240 million persons infected, the most without knowing it). It is caused by the hepatitis C virus (6 genotypes) distributed worldwide and transmitted to human mainly through parenteral route. The infection is asymptomatic (85%) and its chronic phase produces cirrhosis, liver failure, extrahepatic symptoms, and liver cancer (80% of the cases). It is the principal cause of liver transplant in USA. The standard treatment (2001-2011) was pegylated Interferon and Ribavirin (48 weeks) with 40-50% RSV but with reduced tolerability and many side effects. In 2011, triple therapy (pegylated Interferon, Ribavirin, with Boceprevir or Telaprevir) in short treatments started, achieving RVS between 65-75%. In 2014, new drugs were approved by FDA (Sofosbuvir, Simeprevir, Ledispasvir, Dasabuvir, Ombistasvir, Daklastavir, Elbastasvir and Grazoprevir) used alone or combined with Ribavirin, with RVS 90-100%. The early diagnosis and treatment is the best strategy to diminish the impact of the disease. The OMS objective is to eliminate the hepatitis C by the year 2030, although the lack of diagnosis and elevated drug prices will difficult to achieve the slogan "to test and treat as soon as possible".

In conclusion, there is scientific evidence to declare: hepatitis C is a curable disease"

Keywords: Hepatitis C, Liver transplantation