

Hacia un 2030 sin Hepatitis C

-Uruguay en el camino de la OMS ¿Cuán cerca estamos?-

Dra. María Rosa Cruells Alvarez

Médica Gastroenteróloga, Hepatóloga.

Presidente de la Sociedad Uruguaya de Gastroenterología.

Representante por Uruguay en Asociación Latinoamericana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.

Coordinadora y consultante del Servicio de Gastroenterología del Seguro y Sanatorio Americano.

Jefe de Servicio de Gastroenterología de Asociación Española.



Introducción

Hablar de hepatitis C (*virus hepatitis C*) significa hablar de una enfermedad con un alto costo sanitario que, pese a ser curable, representa la primera **causa de indicación para trasplante hepático** en el mundo occidental y en Uruguay.

Generalmente el trasplante es la opción salvadora frente a diversas enfermedades. Por tanto, podría pensarse que el trasplante hepático, es la solución para las personas con virus hepatitis C (VHC) positivas. Sin embargo, la historia continúa y la infección por el VHC es una de las **complicaciones** más importantes en el postrasplante. Efectivamente, el VHC circula en la sangre del futuro trasplantado y a las pocas horas de la cirugía, favorecido por la inmunosupresión natural y farmacológicamente inducida, llega al nuevo órgano. De este modo la reinfección por el VHC postrasplante es universal y a los 5 años, el 80% de estas personas tienen una enfermedad hepática crónica sobre un hígado trasplantado.

Hepatitis C en Uruguay y en el mundo

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen en el mundo 71 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C, es decir casi 24 veces la población de Uruguay. Cada año mueren en el mundo unas 399.000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC).^(1,2,3)

En Uruguay, las proyecciones a partir de la prevalencia en bancos de sangre, permiten sospechar que existen entre 35.000 y 50.000 infectados. El VHC representa el 70% de las muertes por HCC y el 50% de las muertes por cirrosis (*Informe Epidemiología HVB-HVC, MSP,*

setiembre 2017. CONASIDA). Los datos existentes son escasos y no permiten conocer la verdadera magnitud del problema.

Tratamiento de la Hepatitis C

Desde su descubrimiento en 1989, hasta la fecha, ha habido múltiples cambios en el tratamiento de la hepatitis por VHC. Los objetivos de tratar, siempre fueron los mismos, **curar la infección** para prevenir la enfermedad y sus complicaciones (*cirrosis y hepatocarcinoma*), manifestaciones extrahepáticas y la muerte.⁽³⁾ Hasta hace 5 años, un 45% de respuesta era óptimo, en tanto no surgían otras opciones.

Afortunadamente, en el 2011, surgen los Antivirales de Acción Directa (AAD) de primera generación: **telaprevir y boceprevir**, que elevaban la respuesta al 70%^(4,5). Era mejor, pero no suficiente.

Finalmente, en el 2014, el mundo despierta ante el surgimiento de fármacos con índices de respuesta mayores al 90%.^(6,7) Este dinamismo no nos permite detenernos y vivimos aprendiendo. Desde entonces estamos descubriendo que las definiciones ya no son estáticas y definitivas, sino que, gracias al avance del conocimiento nos vemos obligados a modificarlas.

Solíamos decir: *"la cirrosis es una enfermedad crónica e irreversible que lleva a una alteración de la arquitectura hepática, dando lugar a fibrosis y nódulos de regeneración"*. Esa vieja definición se ha ido modificando y actualmente sabemos que la fibrogénesis es un proceso dinámico, que varía a lo largo del tiempo, dependiendo de diversos factores. La fibrosis, actualmente, es reversible, en la medida en que se elimine el factor generador. En años, podremos evaluar cuán reversible es y hasta donde es capaz de llegar su remisión. Hasta el momento actual, con muy escaso seguimiento, entre otras cosas por la juventud de estas nuevas drogas, se

E-mail: marocruells@gmail.com

ha objetivado un descenso de hasta uno a dos puntos en el score de fibrosis, lo que implicaría la **remisión de la cirrosis**.⁽⁸⁾

Afortunadamente la ciencia avanza y en la actualidad hemos pasado de tratamientos parenterales anti hepatitis C con alta tasa de abandono, pérdida de calidad de vida, caros y con mayores chances de fracaso, incluido el trasplante, a tratamientos que lo evitarán por su tasa de curación insuperable. También se ha comprendido que, si se utilizan fármacos combinados, con distintos mecanismos de acción frente al VHC, la curación se aproxima al 100%. Por ello la mayoría de los tratamientos son combinaciones farmacológicas.

Pero, no sólo la investigación farmacéutica evoluciona, sino que también lo ha hecho la tecnología y con ella los métodos diagnósticos. Cada día más, la biopsia hepática es desplazada por técnicas no invasivas, como la **elastografía**.

Cada 10 mediciones con esta técnica se obtiene información que equivale a multiplicar por 100 el tamaño de una biopsia hepática^(8,9,10) y se reduce a 0 el riesgo. Sin embargo, estas técnicas poseen sus limitaciones en los pacientes con obesidad mórbida, espacios intercostales estrechos, ante presencia de ascitis (*independiente de su entidad*), hepatitis aguda y en obstrucción biliar extrahepática.^(9,10,11) Una desventaja es que ofrece infor-

mación sobre fibrosis, pero no permite evaluar actividad inf amatoria.

La elastografía permite al mismo tiempo evitar otras técnicas como la fibrogastroscofia para evaluar hipertensión portal. Si bien sabemos que todo paciente cirrótico debe tener una evaluación endoscópica para evaluar el riesgo de hemorragia según el consenso de Baveno IV, en aquellos pacientes con cirrosis compensada con valores de elastografía menores de 20 Kpascales y con más de 150.000 plaquetas, se puede evitar la endoscopia con un margen de certeza del 90%.⁽¹¹⁾

En el momento de evaluar la fibrosis, cuanto mayor sea la variedad de técnicas no invasivas de que se disponga, mayor será el grado de acierto. La biopsia hepática no pierde validez, simplemente se restringe su uso para aquellas situaciones en que los resultados puedan ser discordantes o ante la coexistencia de varias etiologías. Por tanto, lo primero a conocer frente a un paciente con HCV positivo es el **genotipo**, la **carga viral**, la presencia de **fibrosis** y **cirrosis**.

Hecho el diagnóstico: ¿a quién tratar?

Existe consenso en que pueden tratarse todos los pacientes con hepatitis crónica por VHC, naïve o no

respondedores, que acepten el tratamiento y no tengan contraindicaciones.^(12,13,14,15,16)

Sin embargo, las nuevas recomendaciones de AASLD **contraindican** el tratamiento para aquellos pacientes con poca expectativa de vida y que no pueda ser mejorada por el trasplante hepático u otras terapias. Asimismo es desaconsejado en pacientes con expectativa de vida limitada por comorbilidades extrahepáticas.

Más allá de la situación ideal, países como el nuestro no podrían universalizar el tratamiento. Al mismo tiempo, somos conscientes que no todos los pacientes requieren tratamiento urgente.

El punto está en determinar quiénes deben ir primero y al mismo tiempo garantizar a aquellos que deban esperar el control de la estabilidad de su enfermedad y la accesibilidad rápida al tratamiento, si la situación lo ameritara. El diálogo y la relación de confianza médico-paciente son herramientas esenciales en este aspecto.

En la lista de **prioridades** están:

- Pacientes con **fibrosis avanzada o cirrosis**, de F2 en adelante. Esto equivale a decir Fibroscan mayor de 8 Kp o fibrotest mayor o igual a 0,5. Este punto es indiscutible, al margen de que se trate de un paciente naïve o experimentado, independiente del estadio funcional del paciente y de la presencia de descompensación.
- Pacientes con **manifestaciones extrahepáticas** significativas o invalidantes.
- Pacientes con **reinfección postrasplante**.
- Pacientes con **hepatitis C aguda**. Si esta situación se presenta durante el embarazo, no está indicado el tratamiento, se difiere al término de la gestación y de la lactancia.
- En los pacientes con **cirrosis descompensada** e indicación de trasplante la situación es diferente según posean un MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) mayor o igual a 18 o menor. Aquellos con MELD 18 puntos, deben ser trasplantados y tratados en el postrasplante ya que es poco probable que el tratamiento previo lo excluya de la lista. Sin embargo, si el MELD es menor de 18, con un tiempo de espera mayor a 6 meses, pueden ser tratados en lista.
- Mujeres en edad genital activa con deseos de procrear.
- Personal de salud, cuidadores, pacientes institucionalizados.
- Pacientes en lista de espera para trasplante de cualquier órgano sólido. Es aconsejable tratarlo luego del trasplante.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Adictos activos a drogas endovenosas ilícitas.

- Personas rescatistas activas, independientemente de su profesión: bomberos, policías, etc.

¿Con qué tratar?

Indiscutiblemente los **esquemas libres de interferón** son de primera elección, basados en seguridad, tolerancia, fácil administración y adherencia, excelente eficacia y corta duración.

Dentro de los esquemas terapéuticos los hay óptimos y de alternativa. En Uruguay las pautas vigentes y actualizadas están paradójicamente desactualizadas manteniendo como primera línea terapéutica el régimen de interferón pegilado ribavirina.⁽¹⁷⁾ Si definimos la mala praxis como una *"mala gestión por acción u omisión en la prescripción de medicación"*⁽¹⁸⁾ y entendimos lo anterior, la conclusión parece evidente y no nos detendremos en la historia.

El presente y el futuro son los Antivirales de Acción Directa (AAD). De esa manera, estaremos más cerca de la premisa de la OMS.

Actualmente los antivirales de acción directa pueden actuar a 3 niveles:

1. Inhibiendo las proteasas, sus nombres terminan en **previr**:
 - 1a generación: **boceprevir y telaprevir**.
 - 2a generación: **simeprevir, paritaprevir, azunaprevir y grazoprevir**.
 - Última generación: **glecaprevir**.
2. Inhibiendo la NS5A, son las terminadas en **asvirs**:
 - **Ledipasvir, ombitasvir, daclatasvir, elbasvir**.
 - Última generación: **pibrentasvir, velpatasvir**.
3. Inhibidores de la polimerasa terminados en **buvir** que actúan a dos niveles:
 - Nucs: **sofosbuvir**.
 - No Nucs: **dasabuvir, beclabuvir**.

Más allá de la memoria humana prodigiosa, resultan muy difíciles de recordar y la simplicidad de su administración se contrapone con la complejidad de sus nombres. Son fármacos de administración oral en una o dos tomas diarias.

En el momento de planificar un tratamiento, hasta ahora, es necesario conocer el genotipo y subtipo y el grado de fibrosis porque de ello depende el tratamiento a elegir. Un uso indebido no solo modifica los resultados, sino que además puede generar graves complicaciones, incluso la muerte.

Debemos mencionar que en el horizonte, ya todo lo anterior parece antiguo debido a que existen los AAD de nueva generación, que son **pangenotípicos (GP)**, al punto de que una vez más, deberemos rearmar nuestra práctica. Es muy probable que, en un futuro mediato,

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

The image shows two covers of the journal 'Tendencias EN MEDICINA'. The top cover is for July 2021 (Año XXXI, N° 59) and features a heart illustration. The bottom cover is for December 2021 (Año XXXI, N° 59) and features a 30th anniversary logo. Both covers list various medical topics and authors.

no se haga necesario el estudio del **genotipo viral**, ya que el nuevo arsenal terapéutico ofrece excelentes resultados para cualquiera.

No parece lógico que, cuando aún se discute la cobertura universalmente aceptada con los antivirales de acción directa de primera y segunda generación, pretendamos hablar de los nuevos antivirales GP. El dinamismo de estos aspectos ha llevado a que algunos organismos como la Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) publiquen sus resultados online con actualizaciones periódicas.⁽¹²⁾

Las organizaciones más importantes que se dedican a la hepatología están en sintonía y se puede acceder online (a las indicaciones).^(12,13,14,15,18,19,20,21)

Contraindicaciones e interacciones farmacológicas del tratamiento

Los AAD son fármacos seguros y no existen contraindicaciones absolutas. Sin embargo se desaconseja el uso de **sofosbuvir** en pacientes con **insuficiencia renal grave** con un filtrado glomerular menor de 30 mL/m/1,73m².

Al mismo tiempo, **sofosbuvir (Harvoni, Sovaldi)** está contraindicado en pacientes que reciben amiodarona.

Del mismo modo aquellos esquemas terapéuticos con inhibidores de la proteasa NS3/4A como simeprevir, paritaprevir, ritonavir, grazoprevir, (*Viekirapak*) no deben utilizarse en pacientes **cirróticos descompensados** o compensados con antecedentes de descompensación previa (*Child B-C*).

Por otra parte, si bien **daclastavir** no se comercializa en Uruguay, son múltiples los pacientes que lo utilizan. Se debe ser muy cuidadoso en pacientes con cirrosis clasificación Child C. Al igual que los otros tratamientos disponibles en Uruguay, no se debe utilizar en forma conjunta con fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, amiodarona, estatinas, dabigatrán, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistémica, gemfibrozilo e hipérico.

¿Cómo monitorizar el tratamiento?

Todos los pacientes deben ser evaluados antes, durante y después de finalizar el tratamiento. Antes, se debe contar con **carga viral, genotipo y subtipo del VHC**. La carga viral debe repetirse a las 4 semanas, al finalizar el tratamiento y a las 12 semanas después del final.

Los pacientes no cirróticos con respuesta virológica sostenida (RVS), con carga viral no detectable a las 48 semanas después de terminado el tratamiento, se consideran curados y no requieren seguimiento.

Los pacientes cirróticos, más allá de su RVS, deben continuar sus controles y screening de hepatocarcinoma cada 6 meses. Este screening debe realizarse con ecografía abdominal y puede acompañarse de la dosificación de alfa feto proteína.

¿Qué usar en Uruguay?

Los regímenes son variables dependiendo de que se trate de un paciente experimentado o naïve, con o sin cirrosis y si está descompensado o ha tenido episodios previos de descompensación.

Analizaremos brevemente cada una de las opciones disponibles en Uruguay. No nos vamos a referir al interferon pegilado ribavirina, ya que está en desuso en el mundo entero. Si deseamos hacer una medicina responsable y seria, debemos sopesar y ser responsables de nuestras decisiones.

• Sofosbuvir/ ledipasvir: (Harvoni®)

Sofosbuvir es un análogo de nucleótido con actividad pangenotípica, inhibidor de la polimerasa. Actúa sobre la proteína NS5B del VHC. Posee una fuerte barrera genética a las resistencias. Ledipasvir inhibe específicamente la proteína NS5A, que participa en la replicación del genoma viral, en parte a través de interacciones con la ARN polimerasa dependiente del ARN viral (NS5B).

Con este fármaco se pueden tratar el genotipo 1 y el genotipo 4. Tiempo de tratamiento: 8 a 12 semanas. En presencia de cirrosis requiere más tiempo y asocia ribavirina.

• Sofosbuvir (Sovaldi®)/simeprevir

Simeprevir no se comercializa en Uruguay. Es un inhibidor de la proteasa NS3/NS4 de primera generación con acción sobre los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6.

Con este régimen se trata a pacientes con genotipos 1 y 4, durante 12 semanas y añadiendo ribavirina si existe cirrosis hepática.

• Sofosbuvir (Sovaldi®)/daclatasvir

Daclatasvir no se comercializa en Uruguay. Es inhibidor NS5A con actividad pangenotípica.

Con este régimen se trata a pacientes de todos los genotipos durante 12 a 24 semanas, añadiendo ribavirina si existe cirrosis.

• Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir. (Viekirapak®)

Ombitasvir es un inhibidor de la proteína NS5A, que es fundamental para la replicación del virus C y paritaprevir es un inhibidor de la proteasa no estructural NS3/4A, también fundamental para la replicación del virus C. Ritonavir es un inhibidor del citocromo CYP3A que aumenta

la exposición de su sustrato paritaprevir. Dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B.

Con este régimen se trata a pacientes de genotipo 1a durante 12 semanas, añadiendo ribavirina y a pacientes de genotipo 1b con carga viral baja, durante 8 semanas, si no tienen cirrosis,

• **Sofosbuvir (Sovaldi®)/ribavirina**

Con este régimen se tratan pacientes con genotipo 2, durante 12 semanas si no existe cirrosis y durante 16 semanas si la hay. Ribavirina no se comercializa en Uruguay pero está registrada y circula.

• **Maviret: glecaprevir/pibrentasvir**

Es un tratamiento pangenotípico recientemente aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) y por la EMA (*European Medicines Agency*). Permite tratar a pacientes naïve sin cirrosis por 8 semanas para cualquier genotipo del 1 al 6. Posee una excelente eficacia y se administra en una sola toma diaria.

Se prevé su próximo lanzamiento en Uruguay.

• **Eplusa®: sofosbuvir/velpatasvir**

Velpatasvir es un inhibidor de NS5A. La duración del tratamiento es de 12 semanas para todos los genotipos del VHC. Aun no está lanzando.

Es el equipo de Hepatología el que decide con criterios clínicos el tratamiento más indicado para cada paciente y su duración según sus características individuales.

Conclusiones

Uruguay está en marcha, pero muy distante de encontrar el camino propuesto por la OMS. Siendo un país pequeño, partiendo de la base supuesta de 35.000 uruguayos infectados, de aquí al 2030, tratando 2.500 personas por año, podríamos ser el primer país en el mundo en erradicar la hepatitis C.

Los problemas a los que nos enfrentamos son varios y se resumen en una palabra: accesibilidad al conocimiento, al diagnóstico y a tratamientos contemporáneos.

Desde la sociedad civil organizada, el cuerpo médico en general, con el apoyo de Organismos Internacionales y por qué no de la propia industria del medicamento, podremos llegar.

Deseo aclarar que no poseo conflictos de interés. Mi mayor compromiso es con la gente, con la sociedad toda.

Recibido: 09/09/2017
Aprobado: 01/11/2017

Bibliografía consultada

1. OMS. Hepatitis C. Nota descriptiva. Julio 2017. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/
2. Lucena, JF, Herrero, JI. Trasplante hepático e pacientes con cirrosis por VHB y VHC- *Anales Sis San Navarra* Vol 27, supl2, Pamplona 2004. Pp91-101. ISSN 1137-6627
3. Fernández Rodríguez, CM, Gutiérrez García ML, Impacto del tratamiento antiviral en la Historia natural de la hepatitis C. *Gastroenterología y Hepatología* 2014.
4. IM Jacobson, JG McHutchison, G Dusheiko, et al (ADVANCE Study Team). Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 364(25):2405-2416 (abstract). June 23, 2011.3.
5. S Zeuzem, P Andreone, S Pol, et al (REALIZE Study Team). Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New England Journal of Medicine* 364(25):2417-2428 (abstract). June 23, 2011.
6. Cornberg, M; Hömer, C. Maasumy, B. et al. Standard Therapy of Chronic Hepatitis C Virus Infection.
7. Crissien AM, Minter WB, Pan JJ, et al. Regression of Advanced Fibrosis or Cirrhosis Measured by Elastography in Patients with Chronic Hepatitis C who Achieve Sustained Virologic Response after Treatment for HCV. *AASLD Liver Meeting* 2015. San Francisco, November 13-17, 2015. Abstract 108.
8. Dominguez JL, Fraga, E. Barrera P y cols. Estado actual del uso del Fibroscan para la cuantificación de la fibrosis hepática. *RAPD on line* Vol 30 Numero 2, 29-33. 2007
9. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54
10. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
11. Foucher J, Castera L, Bernard P, Adhoute X, Laharie D et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:411-2.
12. AASLD. American Association for the Study of Liver Disease. <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. Acceso setiembre 2017.
13. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension- J- *Hepatology*. 2015;63(3):743-752
14. Rodriuejo, E; Galdame, O en representación de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C. Esquemas libres de interferón: Indicaciones de Tratamiento 2017.
15. EASL Recommendation on treatment of hepatitis C. 2016. <http://www.easl.eu/HCV2016>
16. Silva, MO, Rodriuejo, E; Galdame, O y cols. Comisión de expertos en Hepatitis virales de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recomendaciones for the treatment of chronic genotype 1 hepatitis C virus Infection. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014;44:154-173.
17. www.fnr.gub.uy/n_trat_hepatitisc.pdf
18. Real Academia Española y Asociación en Academias de la Lengua Española (2014). *Diccionario de la Lengua Española* (23 Edición) Madrid: España ISBN 978-84-670-4189-7.
19. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis Crónica por VHC. Esquemas libres de Interferón: Indicaciones de tratamiento. 2017.
20. Asociación Española para el Estudio del Hígado.- Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Marzo 2017. www.aeeh.es www.seimc.org
21. Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Guidelines. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatology Int* (2016)10:702-726. DOI 10:1007/s12072-016-9717-6.