

Área Enfermedades Infecciosas

Atención farmacoterapéutica al paciente con hepatitis virales

Autor: Luis Margusino Framiñán
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Juan Canalejo de A Coruña

Basada en el capítulo 47 de Dipiro JT et al. Pharmacotherapy:
A Pathophysiologic Approach, 8e

CONCEPTOS CLAVE

Hepatitis A

- 1.- La hepatitis A se transmite por vía fecal-oral. La transmisión es más probable que se produzca durante los viajes a países con altos índices de hepatitis A, pobre saneamiento e higiene y en zonas de hacinamiento.
- 2.- La hepatitis A causa una enfermedad aguda, autolimitada y no cronificante. Hay tres etapas de la infección: incubación, hepatitis aguda, y convalecencia. Ocasionalmente, progresa a insuficiencia hepática.
- 3.- El tratamiento de la hepatitis A es de soporte. No se utiliza tratamiento farmacológico antiviral.

Hepatitis B

- 4.- La hepatitis B causa infección aguda y/o crónica. La infección durante la lactancia o etapa infantil tienen el mayor riesgo para la cronificación.
- 5.- Existen varios tratamientos para la hepatitis B: lamivudina, interferón alfa-2b, interferón pegilado alfa-2a, entecavir, adefovir, telbivudina, y tenofovir. La situación del paciente, estadio de la enfermedad, carga viral y resistencia viral son los puntos clave a considerar para la decisión sobre el inicio del tratamiento.
- 6.- La infección crónica por hepatitis B puede requerir tratamiento a largo plazo, con lo que pueden desarrollarse resistencias al antiviral utilizado. La resistencia a lamivudina y telbivudina es frecuente, si bien también se han descrito mutaciones de resistencia a adefovir y entecavir. El tratamiento óptimo de cepas resistentes es desconocido.
- 7.- Prevención de la infección por hepatitis B se centra en la inmunización de todos los niños y adultos en riesgo.

CONCEPTOS CLAVE

Hepatitis C

- 8.- La hepatitis C es una enfermedad provocada por el virus de la hepatitis C (VHC). Las prácticas de riesgo en el uso de drogas por vía parenteral es el principal modo de transmisión en los España.
- 9.- Existen 4 genotipos principales del VHC: 1, 2, 3 y 4.
- 10.- El tratamiento farmacológico de infección crónica por VHC incluye la combinación de interferón pegilado alfa-2a y alfa-2b y ribavirina, al que puede añadirse un tercer fármaco de la familia de los inhibidores de proteasa (boceprevir o telaprevir) exclusivamente para pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, el más difícil de tratar.
- 11.- La duración del tratamiento con estos medicamentos, depende de los medicamentos utilizados, genotipo viral, grado de fibrosis y respuesta virológica a lo largo del tratamiento.
- 12.- Los efectos secundarios de la terapia de la hepatitis C constituyen un obstáculo significativo para la finalización del tratamiento y las probabilidades de curación. Puede requerirse terapia farmacológica de soporte y/o reducción de dosis de alguno de los medicamentos para prevenir el cese prematuro del tratamiento.

HEPATITIS VIRALES

INTRODUCCIÓN

- ❖ Principales virus hepatotropos responsables de hepatitis virales:
 - VHA: Virus de la hepatitis A
 - VHB: Virus de la hepatitis B
 - VHC: Virus de la hepatitis C
 - VHD: Virus de la hepatitis delta (requiere coinfección con VHB).
 - VHE: Virus de la hepatitis E

- ❖ Comparten características clínicas, bioquímicas, inmunoserológicas e histológicas.

- ❖ Disminución de la incidencia de la infección aguda.

- ❖ La enfermedad crónica por virus hepatotropos, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, con un impacto muy significativo en los costes sanitarios en España.

- ❖ Se han producido importantes avances terapéuticos en el en tratamiento de la hepatitis B con la incorporación de nuevos medicamentos más eficaces, seguros y mejor perfil de resistencias.

- ❖ El reto del tratamiento de la hepatitis C es el aumento de la efectividad del tratamiento y la reducción de los efectos secundarios de la terapia.

HEPATITIS A

EPIDEMIOLOGÍA

• Grupos de riesgo:

- Niños; foco de propagación al ser clínicamente asintomáticos e infecciosos para los adultos.
- Personas del ámbito doméstico o social contactos de una persona infectada.
- Personas que viajan a zonas endémicas de VHA (malas condiciones sanitarias y el hacinamiento).

• Vías de transmisión:

- Vía fecal-oral.
- Persona a persona.
- Ingestión de alimentos o agua contaminados.

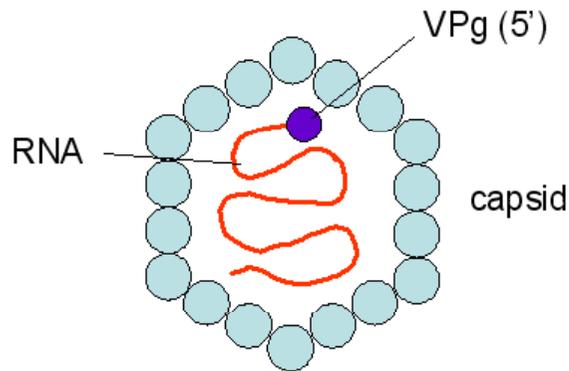
• Factores de riesgo de transmisión:

- Contacto sexual y familiar con una persona infectada por el VHA.
- Hombres que tienen sexo con hombres (HSH).
- Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).
- Pacientes con enfermedad hepática crónica.
- Personal que trabaje con primates no humanos.

• **Mujeres embarazadas:** la infección aguda por el VHA puede asociarse con complicaciones maternas y parto prematuro.

HEPATITIS A

ETIOLOGÍA



- Género *Hepatovirus*.
- Familia *Picornaviridae*.

- Reservorio único conocido: seres humanos.
- Vía de transmisión principal: fecal-oral.

- Múltiples genotipos virales, de los que los tipos I y III son los más comúnmente asociados con el brotes clínicos en humanos.

PATOFISIOLOGÍA

- **Infección:** generalmente aguda, auto-limitada, y confiere inmunidad de por vida.
- **Ciclo biológico VHA:**
 - Ingestión, absorción gástrica o intestinal, entrada en la circulación y la captación hepática.
 - Replicación viral en hepatocitos y células epiteliales gastrointestinales.
 - Formación y liberación de viriones hacia sangre y bilis, mediante un mecanismo desconocido.
 - Reabsorción en ciclo enterohepático hasta neutralización por anticuerpos y excreción fecal del virus.
- **Biopsia:** hepatitis aguda caracterizada por degeneración hepatocelular medida por inmunidad (no por daño citopático directo), infiltrado inflamatorio y la regeneración de hepatocitos.

HEPATITIS A

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

• Signos y síntomas:

- Fase pre-ictérica con síntomas gripales inespecíficos como anorexia, fatiga, náuseas y malestar general.
- Aparición brusca de anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, fiebre, dolor de cabeza y dolor en el cuadrante abdominal superior derecho con enfermedad aguda.
- Hepatitis ictérica generalmente acompañada de orina oscura, heces color claro y empeoramiento de los síntomas sistémicos.
- Prurito secundario a la ictericia.

• Examen físico:

- Piel, secreciones y esclerótica ictéricas.
- Pérdida leve de peso (2-5 kg).
- Hepatomegalia.

• Pruebas de laboratorio:

- IgM frente a VHA positiva en suero.
- Leves elevaciones de la bilirrubina sérica y gammaglobulina.
- Valores de transaminasas hepáticas (alaninaaminotransferasa y aspartatotransaminasa) de casi el doble de los valores normales, en enfermedad aguda an-ictérica.
- Aumentos de fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa y bilirrubina total en pacientes con enfermedad colestásica.

HEPATITIS A

DIAGNÓSTICO

- Criterios clínicos: inicio agudo de fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito, náuseas y vómitos intermitentes, ictericia.
- Elevación de los niveles séricos de transaminasas
- Pruebas serológicas de IgM anti-VHA, diferenciales con otros tipos de hepatitis.

TRATAMIENTO

La mayoría de las personas infectadas por el VHA se recuperan completamente sin secuelas clínicas dentro de los 6 meses de la infección (la mayoría en 2 meses); raramente persisten o recaen.

Objetivo terapéutico:

- ❖ Principal: - resolución clínica completa.
- ❖ Otros: - reducción de las complicaciones de la infección.
- normalización de la función hepática.
- reducción de la infectividad y la transmisión.

Aproximación general del tratamiento:

- Tratamiento sintomático.
- Trasplante hepático en casos graves de insuficiencia hepática.
- No usar corticoides.
- Prevención y profilaxis son clave: higiene de manos, inmunoglobulina para la profilaxis pre-y post exposición y vacunación sistémica de niños y adultos en situación de riesgo.

HEPATITIS A

PREVENCIÓN

- VHA es fácilmente prevenible con vacunación, si bien su eficacia puede disminuirse en determinados grupos de pacientes, como los VIH con moderada inmunosupresión.

- **Población diana de programas de vacunación frente a VHA:**

- Todos los niños a partir de 1 año de edad.
- Niños y adolescentes de edades entre 2-18 años que viven en zonas con alta incidencia de VHA.
- Las personas que viajan o trabajan en países donde VHA es alta o moderadamente endémico.
- Hombres que tienen sexo con hombres.
- Usuarios de drogas por vía parenteral.
- Personas con riesgo ocupacional de infección (por ejemplo, personas que trabajan con primates infectados por el VHA o en un laboratorio de investigación con VHA).
- Personas que tienen trastornos de la coagulación.
- Personas con enfermedad hepática crónica.

- **Efectos secundarios de la vacunación:**

- Frecuentes: dolor y calor en el sitio de la inyección, dolor de cabeza, malestar general y dolor.
- Efectos adversos graves: incluyen anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía del plexo braquial, mielitis transversa, esclerosis múltiple, encefalopatía, y eritema multiforme; su causalidad no ha sido establecida.

HEPATITIS A

PREVENCIÓN

INMUNOGLOBULINA

- Se utiliza como profilaxis pre-o post-exposición, cuando la vacunación no es una opción:
 - Niños <12 meses de edad.
 - Profilaxis post-exposición en:
 - pacientes con edad > 40 años.
 - pacientes con enfermedad hepática crónica.
 - personas alérgicas a cualquier parte de la vacuna.
 - Profilaxis pre-exposición en:
 - viajeros a países con altas tasas endémicas del VHA.
- Ig es más eficaz si se administra en el período de incubación de la infección.
- Los pacientes que han recibido al menos una dosis de vacuna contra el VHA por lo menos 1 mes antes, no necesitan profilaxis pre o post-exposición con Ig.
- Efectos adversos graves son poco frecuentes.
- Indicaciones en personas expuestas recientemente al VHA no vacunadas previamente:
 - (a) contacto personal estrecho con una persona infectada por el VHA.
 - (b) personal de guarderías cuando el VHA se documenta.
 - (c) involucrados en una fuente de exposición común, como manipuladores de alimentos que trabajen en el área donde se ha producido el brote.
 - (d) escuelas, hospitales y entornos de trabajo donde ocurrió contacto con el paciente caso.

HEPATITIS B

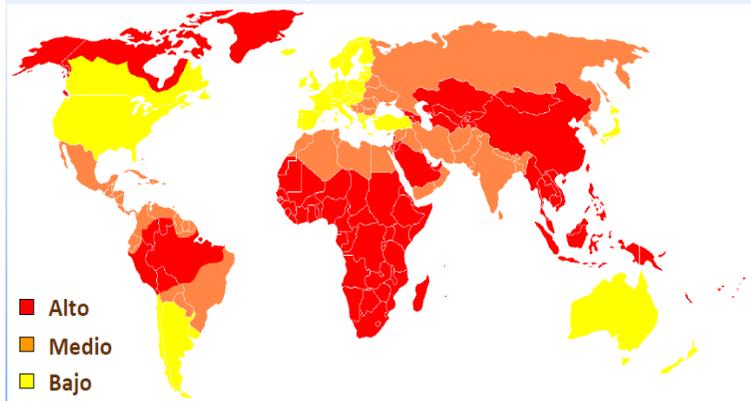
EPIDEMIOLOGÍA

❖ 12% de la población mundial vive en un área de baja prevalencia de la hepatitis B, o sea, un área donde <2% de la población es HBsAg+ (antígeno superficie del VHB).

❖ Prevalencia varía según la región; altas tasas de infectividad incluyen sub-sahariana, la mayor parte de Asia, como el Amazonas y el sur de Europa del Este y Central. En áreas de baja prevalencia, la infección crónica es inferior al 1%.

Distribución mundial del riesgo de contraer

Hepatitis B



❖ Vías de transmisión:

- Perinatal madre-hijo en zonas de alta prevalencia del VHB.
- El contacto sexual (homosexual o heterosexuales)
- Usuarios de drogas por vía parenteral.

❖ Factores de riesgo de transmisión:

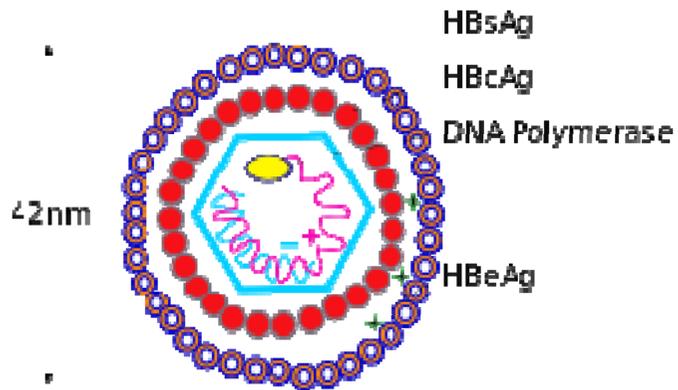
- Relaciones sexuales múltiples.
- Hombres que tienen sexo con hombres.
- Prácticas de riesgo en UDVP.
- Viajes internacionales a zonas endémicas.

❖ **Tasa de cronificación:** es importante destacar que el modo de transmisión tiene serias implicaciones clínicas ya que las infecciones crónicas se asocian con infección adquirida en los pacientes más jóvenes.

- < 5% adultos.
- 30% infancia
- > 90% transmisión perinatal.

HEPATITIS B

ETIOLOGÍA



❖ Familia *Hepadnaviridae*.

❖ Virus ADN: doble cadena parcial.

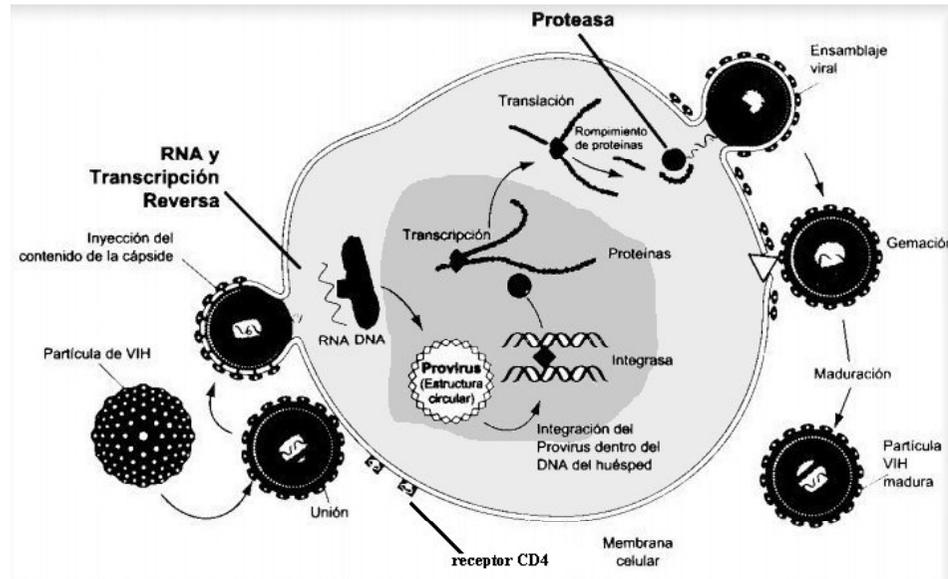
❖ 7 genotipos (A-H) con distinta distribución geográfica y resultados clínicos, considerando los genotipos A,C y D más hepatopáticos y el genotipo B más benigno.

❖ La distribución de genotipos se muestra en la siguiente tabla:

Genotype	Geographic Distribution
A	Northern/Central Europe, North America, sub-Saharan Africa
B, C	Southeast Asia, Japan
D	Mediterranean region, Middle East, India
F	Central and South America, North American Indians, Polynesia
G	France, North America
H	Central America

HEPATITIS B

PATOFISIOLOGÍA



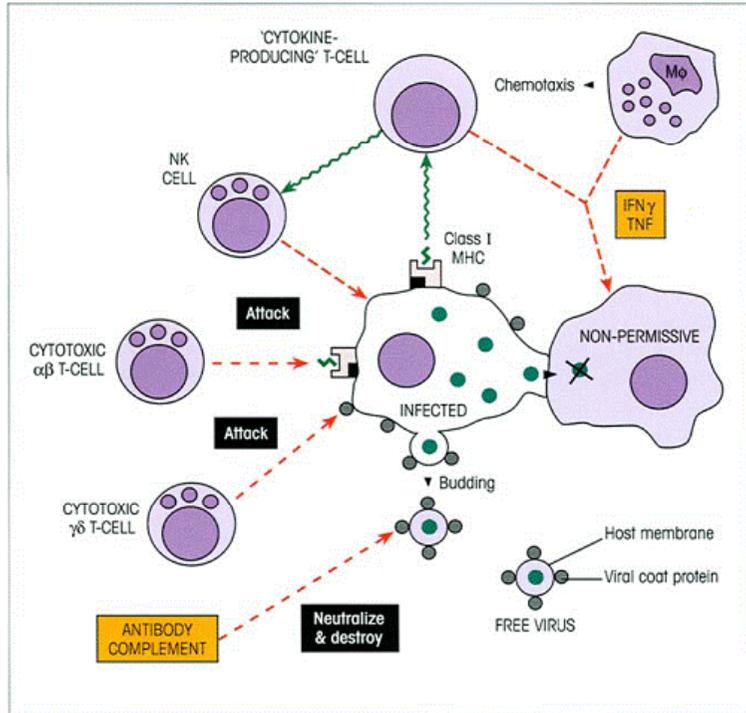
Ciclo biológico:

1. Unión del virión a los receptores de la superficie celular de hepatocitos. Internalización.
2. Transporte al núcleo y conversión del ADN en ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), plantilla para el ARN pre-genómico.
3. Transcripción del ARN viral y transporte al citoplasma, donde produce plantillas virales que migran hacia la membrana intracelular, conforman un nuevo virión que sale al exterior por gemación y puede infectar otras células.

- ❖ 4 genes que codifican proteínas y enzimas necesarias para la replicación y propagación viral:
 - **HBsAg**: antígeno de superficie. 6 meses de persistencia indica infección crónica y mayor riesgo de progresión de la enfermedad. El desarrollo de anticuerpos a HBsAg (anti-HBsAg) confiere inmunidad contra el virus y el aclaramiento de HBsAg se asocia con resultados favorables.
 - **HBeAg**: antígeno e. Su papel en la infección por VHB es dudoso. Si bien está presente en la infección aguda y es sustituido por anticuerpos (anti-HBeAg) tras su resolución, su papel en la infección crónica es complejo, ya que algunos mutantes virales no expresan el HBeAg manteniendo su capacidad replicativa y son particularmente refractarios al tratamiento antiviral.
 - **HBcAg**: antígeno core. Proteína de la nucleocápside que, expresada en hepatocitos, promueve la inmunidad celular. Altos niveles de anticuerpos (IgM anti-HBcAg) detectables durante infecciones agudas son un ensayo fiable para el diagnóstico de la hepatitis aguda fulminante donde HBsAg y ADN del VHB son a menudo no detectables.

HEPATITIS B

PATOFISIOLOGÍA



❖ La lesión hepática secundaria a la infección por VHB se basa en la respuestas inflamatorias desencadenadas por las células T.

❖ **Respuesta inmune** incluye:

- Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase I.
- Células T CD8 citotóxicas.
- CMH clase II.
- Células CD4 T-Helper.

❖ **Infección aguda:** la respuesta de las células T citotóxica es fundamental para la eliminación del virus; si la respuesta es débil, la infección probablemente se cronifique.

❖ **Lesión hepática:**

- inflamación secundaria no específica.
- respuesta de linfocitos citotóxicos que eliminan hepatocitos que expresen antígenos VHB.
- liberación de viriones al exterior del hepatocito.
- aumento de niveles de alanina aminotransferasa (ALT).

HEPATITIS B

CIRROSIS

- ❖ Estadío histológico avanzado del grado de fibrosis de la enfermedad hepática, producido por los intentos de regeneración del hígado en un entorno de inflamación persistente.
- ❖ El consumo de alcohol agrava el daño hepatocelular.
- ❖ **Cirrosis compensada**: asintomática o con síntomas leves de dolor epigástrico y dispepsia.
- ❖ Factores de progresión de fibrosis se muestran en la siguiente tabla:

Persistence of HBV serum DNA
Infection with genotype C
Co-infection with HCV, delta hepatitis, or HIV
Age at diagnosis
Severity of liver disease at diagnosis
Male sex
Frequency of severe hepatic flares
Alcohol use
Laboratory/physical findings of abnormal liver function



- ❖ **Cirrosis descompensada**: evolución desde cirrosis compensada con ascitis, ictericia, sangrado por varices esofágicas, encefalopatía, o una combinación de los síntomas. Daño es irreversible. El tratamiento es de apoyo y cuidado de los pacientes. Son candidatos para trasplante hepático.

HEPATITIS B

CARCINOMA HEPATOCELULAR



❖ Estadío avanzado de la enfermedad hepática, que puede producirse en presencia o no de cirrosis, ya que el VHB es oncogénico.

❖ **Factores de desarrollo de CHC:**

- Raza blanca, género masculino y edad avanzada.
- Coinfectados por el VHC o VHD.
- Marcadores serológicas de infección por VHB pasada o presente.
- Cirrosis preexistente.
- Alcohol.
- Niveles ADN VHB persistentes > 10.000 copias/mL.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

❖ Síntomas clínicos y el curso de la infección por VHB indistinguibles de otros tipos de hepatitis virales.

❖ La enfermedad cursa con una fase aguda inicial, que si no se resuelve pasa a una fase crónica.

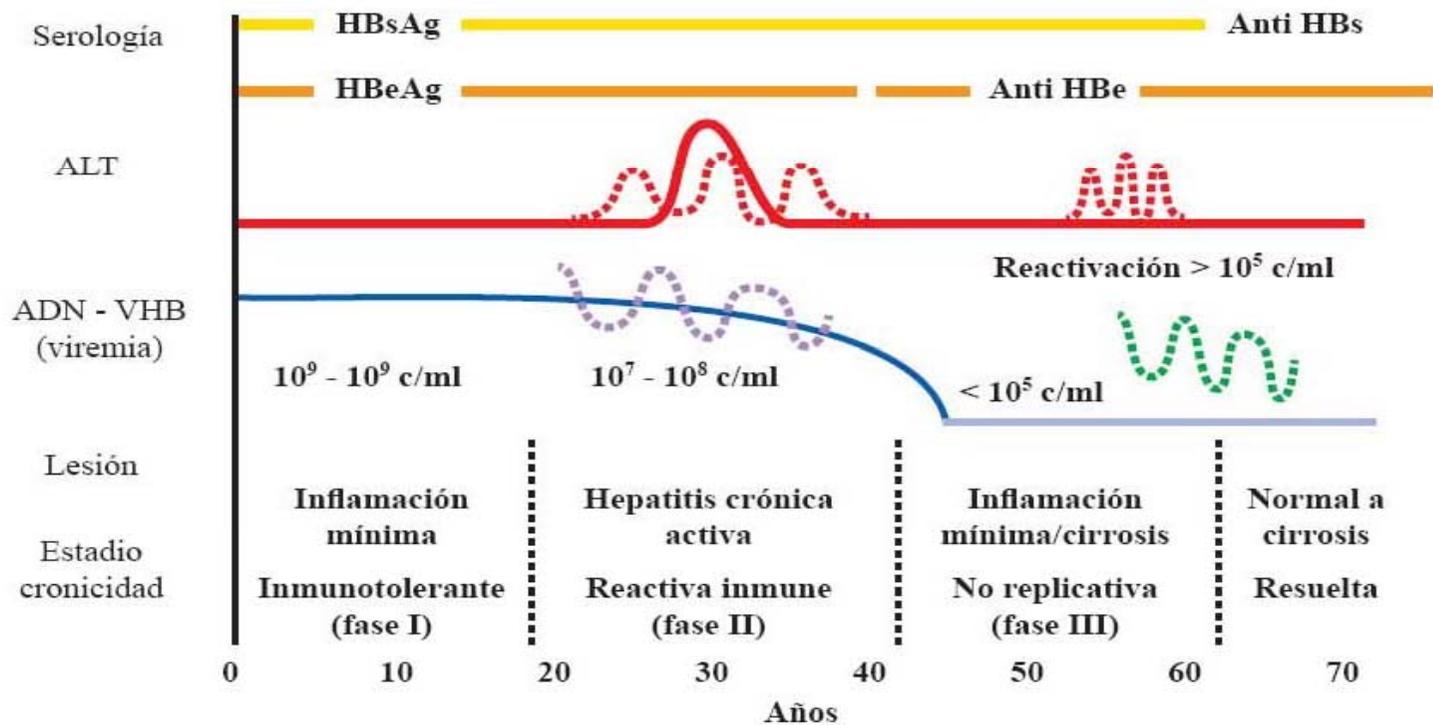
▪ **Fase aguda:**

- Niveles séricos elevados de ADN del VHB, secreción HBeAg, niveles de ALT ligeramente aumentados.
- Normalmente asintomáticos o con fiebre, anorexia, náuseas, vómitos, ictericia, orina oscura, heces de color arcilla y dolor abdominal. La mayoría de los recién nacidos y los niños son anictéricos y no tienen síntomas clínicos, mientras que casi la mitad de los pacientes adultos son icterico.

HEPATITIS B

PRESENTACIÓN CLÍNICA

❖ **Fase crónica:** dividida en distintas etapas caracterizadas por la evolución de los marcadores serológicos (HBsAg y HBeAg), bioquímicos (ALT), virológicos (ADN-VHB):



- I/ *Immunotolerante*; lesión hepática leve, ALT normal, HBsAg+ y HBeAg+.; ADN VHB elevada.
- II/ *Inmunoreactiva*; lesión hepática moderada, ALT elevada, HBsAg+ y HBeAg+.; normalización del ADN VHB.

- III/ *No replicativa*; mínima inflamación/cirrosis; seroconversión HBeAg (desaparece HBeAg y aparece el anti-HBeAg), elevaciones transitorias ALT, negativización ADN VHB
- IV/ *Resuelta*; seroconversión HBsAg.

HEPATITIS B

HEPATITIS B CRÓNICA

❖ **Definición de Hepatitis B Crónica (HBC):** HBsAg sérico detectable durante más de 6 meses en el paciente.

❖ **Características clínicas** se exponen en la siguiente tabla:

Signs and symptoms

- Easy fatigability, anxiety, anorexia, and malaise
- Ascites, jaundice, variceal bleeding, and hepatic encephalopathy can manifest with liver decompensation
- Hepatic encephalopathy is associated with hyperexcitability, impaired mentation, confusion, obtundation, and eventually coma
- Vomiting and seizures

Physical examination

- Icteric sclera, skin, and secretions
- Decreased bowel sounds, increased abdominal girth, and detectable fluid wave
- Asterixis
- Spider angiomas

Laboratory tests

- Presence of hepatitis B surface antigen >6 mo
- Intermittent elevations of hepatic transaminase (alanine transaminase and aspartate transaminase) and hepatitis B virus DNA >20,000 IU/mL (10^5 copies/mL)
- Liver biopsies for pathologic classification as chronic persistent hepatitis, chronic active hepatitis, or cirrhosis

❖ **Tipos:**

- HBC HBAge+; fase inmunotolerante y fase inmunoreactiva.
- HBC HBeAg-; se subdividen en:
 - *portador activo*: nivel alto de ADN VHB, niveles elevados de ALT y necroinflamación hepática. Peor curso clínico de la enfermedad.
 - *portador inactivo*: niveles bajos o indetectables de ADN VHB, ALT normal. Curso más benigno de la enfermedad, con la posibilidad de remisión a largo plazo, incluso la seroconversión.

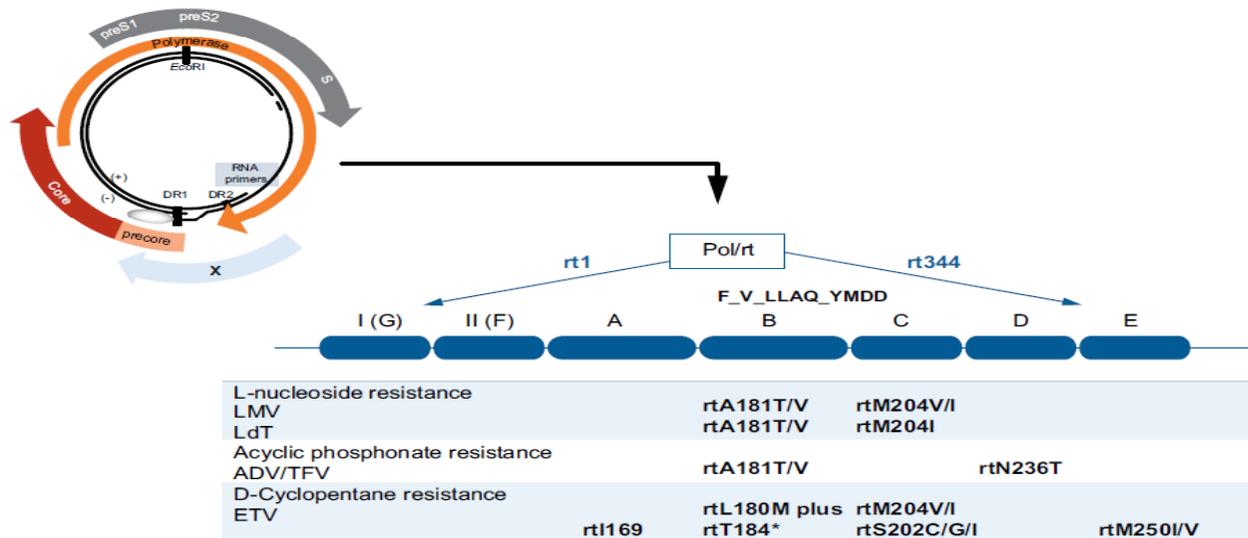
HEPATITIS B

MUTACIONES DEL VHB

❖ Alta tasa de mutación del VHB: resistencias virales al tratamiento a largo plazo.

❖ Tipos de mutaciones:

- Mutación core o pre-core: sustitución de nucleótidos para prevenir o disminuir la producción de HBeAg: infección crónica que puede tener un peor pronóstico a largo plazo.
- Mutación YMDD: consecuencia de las presiones farmacológicas selectivas de los antivirales análogos de nucleósidos, como lamivudina, que aumenta anualmente y se asocia a una progresión de la enfermedad más grave. Presenta resistencia cruzada con telbivudina.
- Mutaciones rtN236T y rtA181V/T: resistencia a adefovir.



HEPATITIS B

PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS B

❖ **Profilaxis frente a VHB:**

- Vacunación: es la medida más eficaz y se encuentra indicada en las situaciones señaladas en la tabla.
- Inmunización pasiva: en casos posteriores a la exposición con inmunoglobulina de la hepatitis B. Consiste en la administración de anticuerpos anti-HBsAg, ofrece una protección temporal contra el VHB y se utiliza junto con la vacuna de la hepatitis B.

Infants
Adolescents including all previously unvaccinated children <19 y
All unvaccinated adults at risk for infection
All unvaccinated adults seeking vaccination (specific risk factor not required)
Men and women with a history of other sexually transmitted diseases and persons with a history of multiple sex partners (>1 partner/6 mo)
Men who have sex with men
Current or recent injection drug users
Household contacts and sex partners of persons with chronic hepatitis B infection and healthcare and public safety workers with exposure to blood in the workplace
Clients and staff of institutions for the developmentally disabled
International travelers to regions with high or intermediate levels (HBsAg prevalence $\geq 2\%$) of endemic HBV infection
Recipients of clotting-factor concentrates
Sexually transmitted disease clinic patients
HIV patient/HIV-testing patients
Drug-abuse treatment and prevention clinic patients
Correctional facilities inmates
Chronic dialysis/ESRD patients including predialysis, peritoneal dialysis, and home dialysis patients
Persons with chronic liver disease

HEPATITIS B

TRATAMIENTO

OBJETIVO TERAPÉUTICO

- Aumentar las posibilidades de seroconversión del HBsAg.
- Prevenir la progresión de la enfermedad a cirrosis y hepatocarcinoma.

APROXIMACIÓN GENERAL

❖ Respuesta al tratamiento:

- Bioquímica; normalización de los niveles de ALT.
- Histológica; disminución de 2 puntos en la actividad histológica en comparación con histología basal.
- Viroológica; negativización del ADN VHB sérico y pérdida del HBeAg en pacientes HBeAg-positivo y aparición del anti-HBeAg (seroconversión).

❖ Criterios de tratamiento:

- Edad del paciente.
- Nivel de ADN VHB.
- Nivel de ALT.
- Evidencia daño histológico.
- Estadío de la enfermedad.

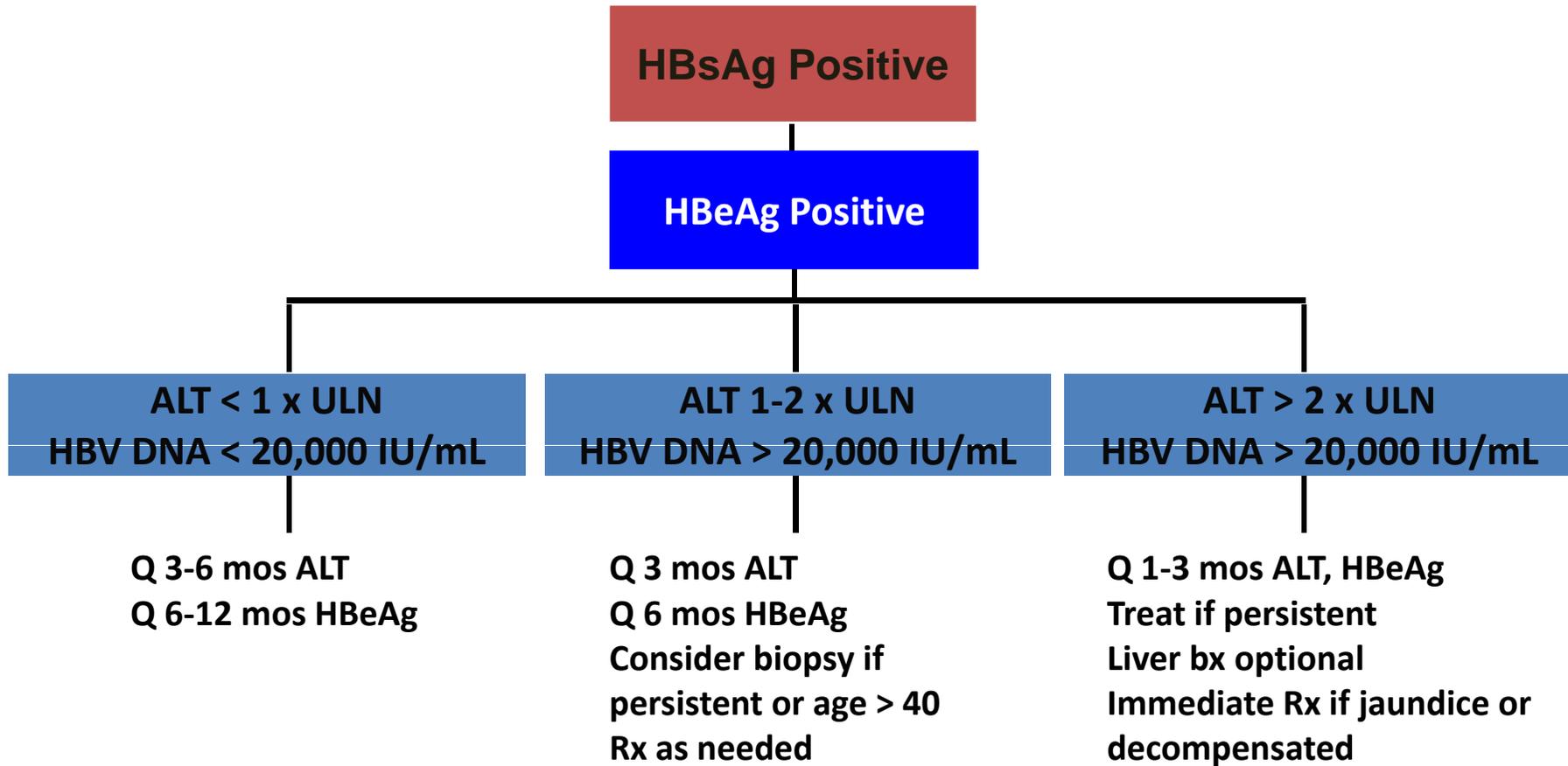
❖ Terapia no farmacológica:

- Consejo para prevención de la transmisión de enfermedades.
- Vacunación de contactos familiares y sexuales.
- Evitar alcohol y hierbas medicinales.

HEPATITIS B

TRATAMIENTO

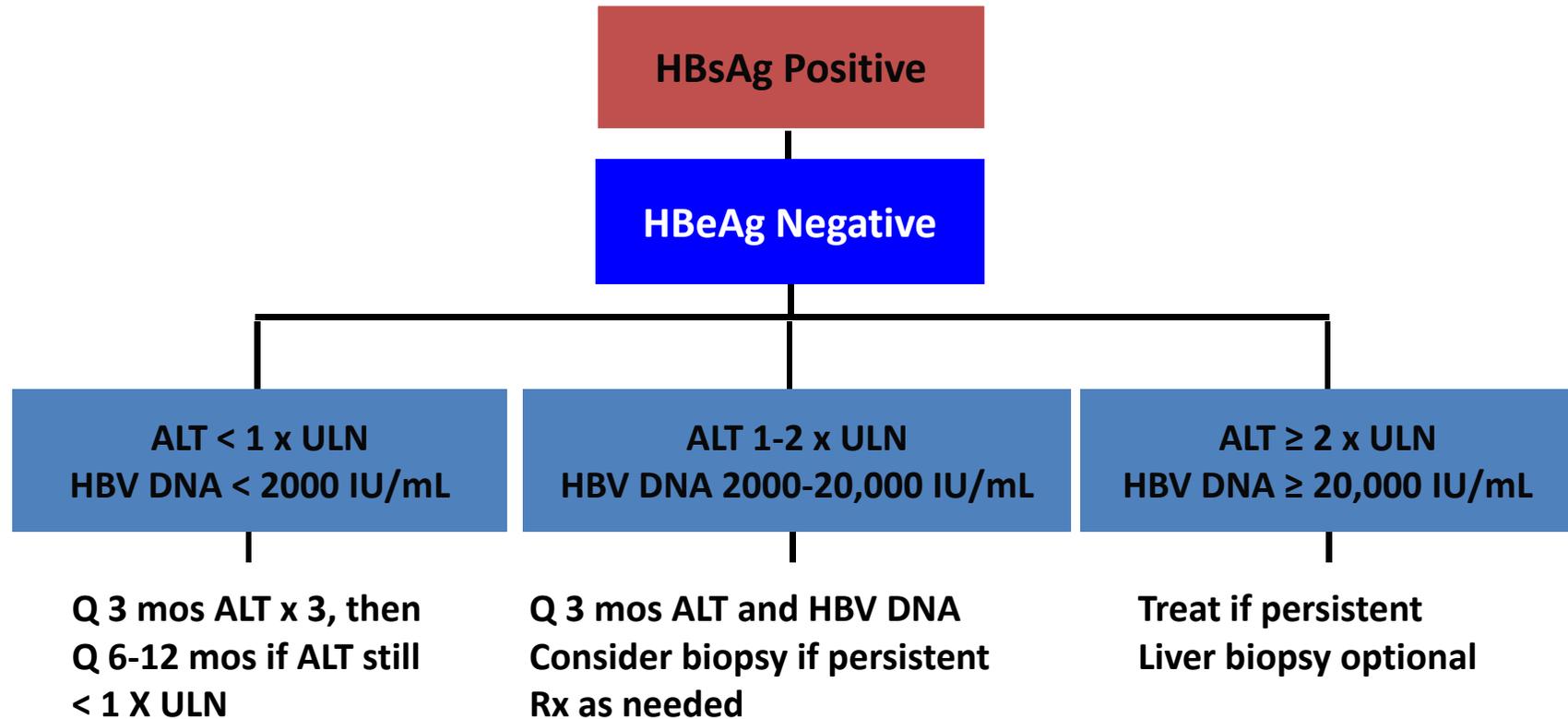
ALGORITMO DE TRATAMIENTO



HEPATITIS B

TRATAMIENTO

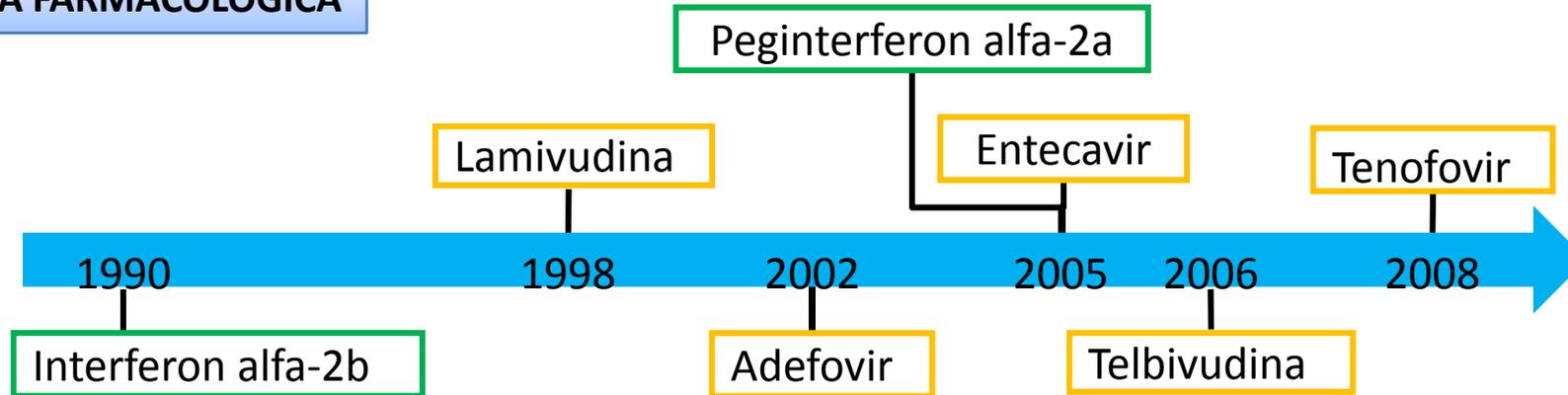
ALGORITMO DE TRATAMIENTO



HEPATITIS B

TRATAMIENTO

TERAPIA FARMACOLÓGICA



❖ **PACIENTES NAÏVE. Medicamentos de elección:**

1. **PEG-IFN alfa-2a:** 180 mcg/semana durante 48 semanas.

2. **Entecavir:** 0,5 mg/día que debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

- HBeAg+ : 1 año de tratamiento tras alcanzar la seroconversión e indefinida si no se produce o hasta la pérdida del HBsAg.
- HBeAg- : tratamiento indefinido o hasta la pérdida de HBsAg.

3. **Tenofovir:** 300 mg/día, que debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y mismas duraciones de tratamiento que para el ETV.

HEPATITIS B

TRATAMIENTO

❖ Respuesta y resistencia al tratamiento en pacientes HBeAg+.

	PEG-IFN α -2a	Lamivudina	Adefovir	Telbivudina	Entecavir	Tenofovir
<i>Respuesta en la semana 48-52</i>						
ADN-VHB < 300-400 cp/ml (%)	25-14 ^a	36-44	13-21	60	67	76
Normalización ALT (%)	39-41 ^a	41-75	48-61	77	68	77
Pérdida de HBeAg (%)	30	17-32	24	26	22	ND
Seroconversión anti-HBe (%)	27-32 ^a	16-21	12-18	22	21	21
Pérdida de HBsAg (%)	ND-3 ^a	≤ 1	0	< 1	2	3
Mejoría histológica (%)	ND-38 ^a	49-56	53	65	72	74
<i>Resistencias (%)</i>						
Año 1	0	14	ND	5	0,2 ^b	0
Año 3		55	ND	33	0,2 ^b	0
Año 5		80	ND	ND	1,2 ^b	0

ND: no disponible.
^aRespuesta en la semana 72-78.
^bHBeAg positivo y negativo.

❖ Respuesta y resistencia al tratamiento en pacientes HBeAg-.

	PEG-IFN α -2a	Lamivudina	Adefovir	Telbivudina	Entecavir	Tenofovir
<i>Respuesta en la semana 48-52</i>						
ADN-VHB < 300-400 cp/ml (%)	63-19 ^a	60-73	63	88	90	93
Normalización ALT (%)	38-59 ^a	62-78	77	74	78	76
Pérdida de HBsAg (%)	ND-4 ^a	≤ 1	0	< 1	< 1	0
Mejoría histológica (%)	ND-48 ^a	61-66	69	67	70	72
<i>Resistencias (%)</i>						
Año 1	0	ND	0	2	0,2 ^b	0
Año 3		ND	11	17	0,2 ^b	0
Año 5		ND	29	ND	1,2 ^b	0

ND: no disponible.
^aRespuesta en la semana 72.
^bHBeAg positivo y negativo.

HEPATITIS C

EPIDEMIOLOGÍA

❖ **Prevalencia:** 3% de la población mundial están infectadas crónicamente con VHC.

❖ **Distribución mundial:**

- Regiones de elevada prevalencia:
 - Europa del Este.
 - Oriente Medio.
 - Egipto.

❖ **Vías de transmisión:**

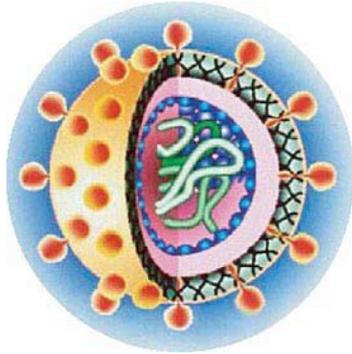
- Prácticas de riesgo en la administración de drogas por vía intravenosa o nasal.
- Procedimientos médicos o quirúrgicos inseguros.
- Tatuajes o acupuntura.
- Hombres que tienen sexo con hombres.

❖ **Genotipos del VHC:**

Genotype	Region
1	Worldwide, especially United States, Northern Europe
2	Worldwide, especially Northern Europe, Japan
3	India
4	Middle East, Africa
5	South Africa
6	Hong Kong, Southeast Asia

HEPATITIS C

ETIOLOGÍA



- ❖ Virus ARN mono-catenario; familia *Flaviviridae*.
- ❖ Replica en hepatocitos y no es directamente citopático.
- ❖ El genotipo viral condiciona la respuesta terapéutica:
 - Genotipos 1 y 4; más resistentes al tratamiento.
 - Genotipos 2 y 3; doble de probabilidad de respuesta que 1 ó 4.

CRIBADO

Current or past use of injection drug use
Co-infection with HIV
Received blood transfusions or organ transplantations before 1992
Received clotting factors before 1987
Patients who have ever been on hemodialysis
Patients with unexplained elevated ALT levels or evidence of liver disease
Healthcare and public safety workers after a needlestick or mucosal exposure to HCV-positive blood
Children born to HCV-positive mothers
Sexual partners of HCV-positive patients

FISIOPATOLOGÍA

- ❖ Infección aguda por VHC que deriva a crónica porque la respuesta inmune es insuficiente.
- ❖ RNA VHC activa las células NK. La respuesta inmune se encuentra mediada por linfocitos CD4 y CD8.
- ❖ Erradicación de VHC puede medirse por linfocitos T citotóxicos, como resultado de apoptosis en hepatocitos infectados o por la liberación de interferón para reprimir la replicación viral.

HEPATITIS C

PRESENTACIÓN CLÍNICA

❖ **Infección aguda:**

- Mayoritariamente asintomática o síntomas leves e inespecíficos: fatiga, anorexia, debilidad, ictericia, dolor abdominal u orina oscura.
- Rara vez progresa a hepatitis fulminante.

❖ **Infección crónica:**

- Se define como persistencia sérica des ARN VHC durante al menos 6 meses.
- 85% de los pacientes desarrollan una infección crónica.
- Mayoritariamente asintomática o síntomas leves, comúnmente fatiga persistente. Otros síntomas incluyen dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas o falta de apetito.
- Examen físico: hepatomegalia.
- Examen histológico: enfermedad necro-inflamatoria en biopsia hepática y fibrosis. Hasta un 20% de los pacientes con VHC crónica desarrollará cirrosis y la mitad de los pacientes progresará a cirrosis descompensada o bien hepatocarcinoma.

❖ **Factores protectores de cronicidad:**

- Menores de 40 años de edad, mujer, no negro, no inmunodeprimido e infección sintomática aguda.

❖ **Factores de riesgo de progresión:**

- Edad avanzada, género masculino, alcohol, obesidad, coinfección por VIH, diabetes y esteatosis.

❖ **Diagnóstico:**

- Inmunoensayo para anticuerpos anti-VHC.

HEPATITIS C

TRATAMIENTO

OBJETIVO TERAPÉUTICO

❖ Erradicación de la infección por VHC, evidenciado por la negativización del ARN VHC 24 semanas después de finalizado el tratamiento antiviral (respuesta virológica sostenida-RVS).

APROXIMACIÓN GENERAL

❖ **Indicación:**

- ARN VHC circulante sérico.
- Daño hepático histológico de moderado a severo.
- Enfermedad hepática compensada.

❖ **Contraindiciones:**

Autoimmune hepatitis
Decompensated liver disease
Pregnant or unwilling to comply with contraception
Patients with untreated thyroid disease
Patients with serum creatinine >1.5 mg/dL or on hemodialysis
Patients with major, uncontrolled depression
Patients with severe concurrent medical disease
Patients with solid organ transplant including renal, heart, or lung

HEPATITIS C

TRATAMIENTO

APROXIMACIÓN GENERAL

❖ Determinaciones antes de iniciar el tratamiento:

- Cuantificación del ARN VHC sérico: carga viral basal que permite valorar la cinética viral.
- Genotipo viral: determina el tipo de tratamiento farmacológico y pronóstico de respuesta.
- Grado de fibrosis: mediante biopsia o elastografía, para decidir inicio del tratamiento.

❖ Definiciones de respuesta al tratamiento:

- *Respuesta virológica rápida (RVR)*: CVP VHC indetectable a la semana 4.
- *Respuesta virológica temprana (RVT)*:
 - *RVT parcial*: al menos una reducción de 2 log de la CVP VHC a la semana 12.
 - *RVT completa*: CVP VHC indetectable en la semana 12.
- *Respuesta virológica final (RVF)*: CVP VHC indetectable al final del tratamiento.
- *Respuesta viral sostenida (RVS)*: CVP VHC al final y hasta 24 semanas posteriores del tratamiento.

❖ Estratificación de pacientes:

- *Recaedor*: paciente con RVF pero sin RVS.
- *No respondedor*: paciente con CVP VHC detectable a la semana 24.
- *Respondedor nulo*: paciente sin disminución CVP VHC > 2 log a la semana 24.
- *Respondedor Parcial*: paciente con disminución CVP VHC ≥ 2 log pero detectable a la semana 24.

❖ Factores predictivos positivos de RVS en relación a la cinética de eliminación viral:

- RVR.
- RVT.

HEPATITIS C

TRATAMIENTO

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

- Vacunación frente a hepatitis A y B.
- Supresión consumo de alcohol y tabaco.
- Normalización del peso corporal.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

❖ Estándar de tratamiento:

Asociar los siguientes medicamentos

- Inyección subcutánea semanal de interferón pegilado:
 - Peginterferón alfa-2a 180 mcg/semana ó Peginterferón alfa-2b 1,5 mcg/kg peso paciente.
- Dosis oral diaria de ribavirina (RBV):
 - 800 – 1400 mg/día, según peso del paciente
- Dosis oral diaria de un inhibidor de proteasa (sólo si VHC es genotipo 1):
 - Boceprevir(BOC): 800 mg/8 horas.
 - Telaprevir (TEL): 1125 mg/12 horas ó 750 mg/8 horas.
- Duración general de tratamiento:
 - 48 semana para genotipos 1,4,5, 6.
 - 24 semanas para genotipos 2, 3.

❖ Elementos de Optimización de la terapia farmacológica:

- Genotipo viral.
- Tipo de paciente, estratificado según respuesta previa.
- Peso inicial del paciente.

- Cinética de eliminación viral

HEPATITIS C

TRATAMIENTO

PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO. GENOTIPO 1 DEL VHC.

- ❖ Tratamiento de elección: boceprevir o telapreviren combinación con peginterferón alfa y ribavirina.
 - BOC+PegIFN α +RBV durante 24-44 semanas, precedidos por 4 semanas sin BOC:
 - Pacientes sin cirrosis: considerar 28 semanas si ARN VHC es indetectable a las semana 8 y 24.
 - Suspender los tres medicamentos si ARN del VHC es > 100 UI / mL a la semana 12 o detectable a la semana de tratamiento 24.
 - TEL+PegIFN α +RBV durante 12 semanas, seguidas de 12-36 semanas sin TEL.
 - Pacientes sin cirrosis: considerar 24 semanas si ARN VHC es indetectable a las semana 4 y 12.
 - Suspender los tres medicamentos si ARN VHC es > 1.000 UI / mL a la semana 4 ó 12 o detectable a la semana 24.
- ❖ Pacientes cirróticos: triple terapia durante 48 semanas.

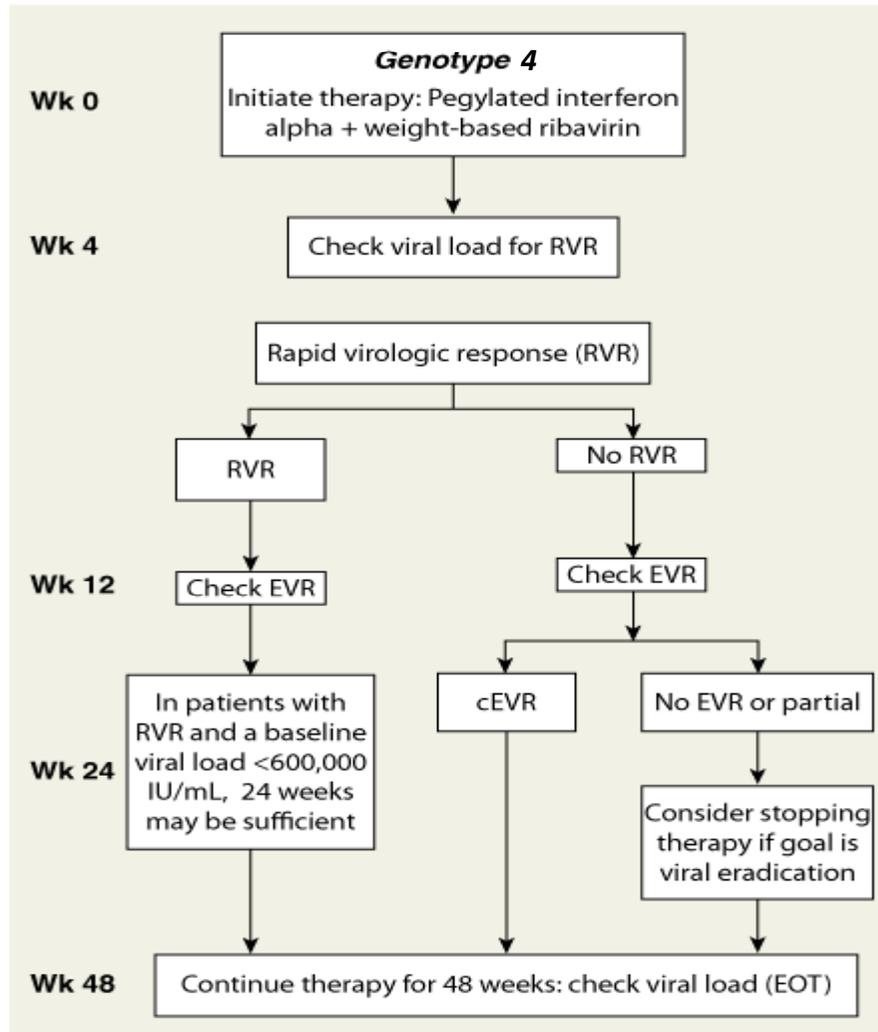
PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO. GENOTIPO 1 DEL VHC.

- ❖ Tratamiento de elección: boceprevir o telaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina:
 - Recaedores.
 - Respondedor parcial.
 - Respondedores nulos.

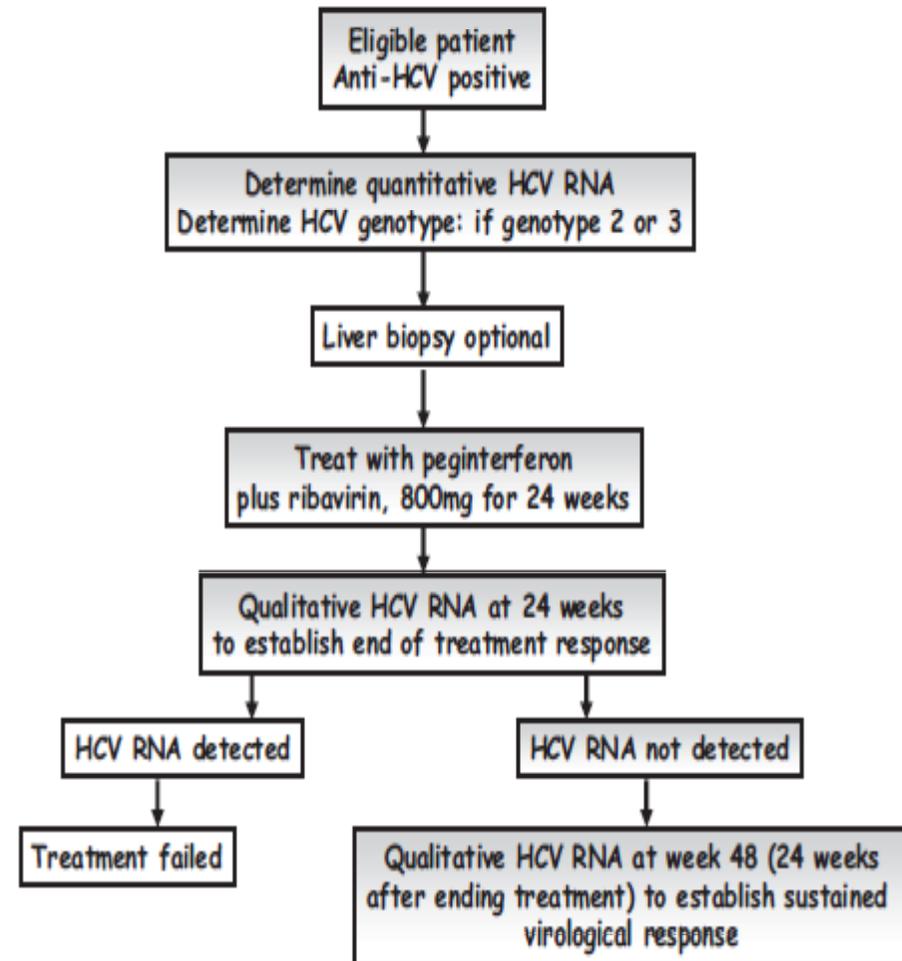
HEPATITIS C

TRATAMIENTO

GENOTIPO 4 DEL VHC.



GENOTIPOS 2,3 DEL VHC.



HEPATITIS C

TRATAMIENTO

❖ Peg-Interferón (PegIFN):

- La pegilación de la molécula de interferón ha permitido la administración semanal y duplicó RVS.
- Disponibles: PegIFN alfa-2a y PegIFN alfa-2b.

❖ Ribavirina:

- Análogo de guanosina sintético, ineficaz como monoterapia y mecanismo de acción desconocido.
- Asociado a PegIFN, aumenta significativamente la RVS.
- Dosificación según peso corporal en genotipos 1 y 4.

EFFECTOS ADVERSOS

Fatigue	Arthralgia
Fever	Musculoskeletal pain
Headache	Insomnia
Nausea	Depression
Anorexia	Anxiety/emotional lability
Rigors	Alopecia
Myalgia	Injection site reactions

❖ Frecuentes y graves, provocando reducciones de dosis y suspensiones de tratamiento.

❖ Fatiga y síndrome pseudogripal.

❖ Anemia, neutropenia y trombocitopenia.

❖ Ribavirina: provoca anemia hemolítica y requiere reducción de dosis si la hemoglobina sérica es inferior a 10 g/l, normalizándose tras suspensión.

❖ PegIFN: neutropenia y trombocitopenia. Se recomienda disminuir dosis si el recuento de neutrófilos <750 células/mm y suspender si <500 células/mm. No hay un mayor riesgo de infección.

❖ Depresión: hasta un tercio de los pacientes secundario a PegIFN, tratable con inhibidores de la recaptación de serotonina.

❖ Telaprevir: exantema, anemia, prurito, síntomas anales, náuseas y diarrea.

❖ Boceprevir: anemia, disgéusia.

HEPATITIS C

TRATAMIENTO

POBLACIONES ESPECIALES

❖ **Pacientes con ALTs normales.**

- Decisión individualizada, valorando los riesgos y beneficios del tratamiento.

❖ **Cirrosis descompensada.**

- Pacientes candidatos a trasplante hepático.
- Tratamiento no recomendado.

❖ **Pinchazo accidental con agujas.**

- No recomendado el tratamiento, por bajo riesgo de transmisión y, en su caso, seroconversión.

❖ **Usuarios de drogas por vía parenteral.**

- Decisión de tratamiento individualizada.
- Recomendado en pacientes en terapia de recuperación.

❖ **Alcoholismo.**

- Tratamiento no recomendado si el paciente es alcohólico activo.

❖ **Enfermedad renal terminal.**

- Contraindica el uso de ribavirina debido al elevado riesgo de anemia hemolítica.

HEPATITIS C

TRATAMIENTO

POBLACIONES ESPECIALES

❖ VIH-SIDA.

- Alta prevalencia de la coinfección:
 - solapamiento toxicidad hepática de los antirretrovirales.
 - complicaciones hepáticas de enfermedades asociadas con el VIH.
 - reactivación hepatitis al incrementarse el recuento de CD4.
- Mismas recomendaciones que en monoinfectados, excepto en genotipo 1 en los que no se encuentra autorizados los inhibidores de proteasa, por lo que se trata como un genotipo 4.
- Contraindicada la coadministración de zidovudina y didanosina.

❖ Niños.

- Indicada para niños > 2 años con PegIFN alfa-2b y ribavirina durante 48 semanas.

PREVENCIÓN

- ❖ No hay vacuna disponible para el VHC.
- ❖ Contraindicación de donación de órganos, sangre y semen a los pacientes infectados con VHC.
- ❖ Minimización riesgos en el hogar, evitando compartir elementos que puedan contener restos biológicos.

FARMACOECONOMÍA

- ❖ PegIFN frente a IFN es costo/efectivo en pacientes no cirróticos infectados con cualquier genotipo.
- ❖ Tratamiento costo/efectivo, especialmente en pacientes que están infectados con genotipos 2 ó 3.
- ❖ El tratamiento guiado por respuesta ha incrementado el coste/efectividad de este tratamiento.
- ❖ Varios estudios demuestran que coste-eficacia es inferior a 50.000 dólares por QALY.