

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HEPATITIS C. PROBLEMÁTICA DE LA HEPATITIS C EN ESPAÑA

Current Situation in Hepatitis C Drug Treatment Difficulties in Spain

Cristina ARENAS

Departamento Médico. Laboratorios Gilead

PREVALENCIA/INCIDENCIA

Se estima que 170 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) en el mundo, lo que equivale, aproximadamente, a un 3% de la población mundial.

Si bien los estudios de prevalencia varían según la población estudiada, la edad, el área geográfica y los diversos factores de riesgo, en España la prevalencia estimada de anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) se encuentra en el 1,5% (1,1-1,9%) en la población general. Por tanto, aproximadamente 700.000 personas presentarían anticuerpos frente al VHC en España, de ellos, el 69% sufren hepatitis C crónica.

Por otro lado, los datos sobre la incidencia de la hepatitis C presentan limitaciones, fundamentalmente debido a una infranotificación de los casos de

hepatitis a los servicios de vigilancia epidemiológica. En un estudio realizado en 2006, se estimó que el número anual de casos de hepatitis C aguda con expresión clínica en España era del orden de 4.600 por año.

VIRUS HEPATITIS C Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se han descrito hasta la fecha 7 genotipos (GT) del VHC, con más de 100 subtipos diferentes. Los diferentes genotipos y subtipos del VHC tienen patrones variables de transmisión y virulencia, los cuales, a su vez, dan lugar a diferentes patrones de progresión de la enfermedad. Por ejemplo, el GT 1b está asociado a una mayor probabilidad de desarrollar infección crónica por el VHC, enfermedad hepática más intensa

y la evolución de la enfermedad es más agresiva que otros genotipos del VHC.

La distribución porcentual de los genotipos en la población española infectada muestra un predominio muy acentuado del genotipo 1, al igual que sucede en Europa y EE. UU., especialmente el 1b. En la actualidad, el genotipo 1 es el más frecuente, con una prevalencia del 69%, seguido del genotipo 3, con un 19,6%, y del genotipo 4, con un 8,2%.

La hepatitis C es conocida como la «epidemia silenciosa», ya que la mayoría de los infectados permanecen asintomáticos durante los primeros años (incluso décadas) de la enfermedad.

Sin embargo, la evolución de la historia natural de la infección, en ausencia de tratamiento, es la principal causa de muerte por enfermedades del hígado y la principal causa de trasplante hepático en todo el mundo occidental, incluyendo nuestro país. Esto es debido a que, una vez establecida la hepatitis crónica C, entre el 2% y el 20% de los enfermos desarrollarán una cirrosis al cabo de unos 20-30 años y, en el paciente cirrótico, el riesgo anual de desarrollar un cáncer de hígado es del 1% al 4%. Adicionalmente se consideran factores de riesgo de progresión de la enfermedad la mayor edad del paciente, el consumo de alcohol y la presencia de coinfección por otros virus.

CARGA DE LA ENFERMEDAD

La Hepatitis crónica por VHC es un problema sanitario y social relevante, ya que conlleva una disminución de la esperanza de vida de estos pacientes y comporta un elevado coste social y económico cuando progresa hacia los estadios más avanzados de la enfermedad (cirrosis y Carcinoma Hepatocelular, -CHC-), suponiendo una elevada carga económica debido al mayor gasto sanitario (costes directos) y a la pérdida de la productividad (costes indirectos).

Aunque el mayor impacto sobre la incidencia de la hepatitis C se registró en los años 80-90 (debido a la falta de cribaje en las transfusiones de sangre y de sus derivados hechas antes del año 1990), se espera que la prevalencia disminuya en un 40% entre el año 2013 y el año 2030, estimándose que el envejecimiento de la población infectada por el VHC y su evolución a estadios más graves de la enfermedad conllevarán un incremento del 105% de casos de CHC y un 60% de casos de cirrosis descompensada.

Por tanto, dada la progresión de la enfermedad hacia estadios más avanzados que suponen un mayor consumo de recursos sanitarios se prevé que el máximo impacto sobre los costes asociados al VHC se producirá en los años 2020-2030 si no se ponen en práctica programas efectivos para su tratamiento.

RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA Y SU IMPACTO EN SALUD

A diferencia de otras enfermedades virales crónicas, como la hepatitis B, no existe una vacuna para evitar la infección por el VHC. Sin embargo, la infección por VHC es una enfermedad que se puede curar. El éxito del tratamiento se define mediante la evaluación de la respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento.

Alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS) conlleva una regresión en el estado de la fibrosis y de la cirrosis que se asocia a una reducción en la tasas de descompensación hepática, una reducción del riesgo de aparición de CHC y a una reducción de la mortalidad asociada a patologías hepáticas.

Además, la consecución de RVS se asocia con una reducción de la tasa de mortalidad por cualquier causa superior al 50% con un aumento en la esperanza de vida y en los años de vida ajustados por calidad.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS A LO LARGO DEL TIEMPO

Desde su aprobación por la FDA en 1998 la combinación de Interferón (IFN) y ribavirina (RBV) se convirtió en el tratamiento estándar para la hepatitis C. Si bien la escasa efectividad y severidad de efectos adversos asociados han conllevado a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas.

La RVS, genotipo dependiente, se alcanzaba tan solo en el 66-80% de los pacientes infectados con GT2 o GT3 (tratados durante 24 semanas) y en aproximadamente el 45% de los pacientes con GT1 o 4 (tratados durante 48 semanas). Era un régimen difícil de tolerar y asociado a múltiples efectos adversos (22-65% de los pacientes experimentan efectos adversos severos, principalmente anemia, neutropenia, trombocitopenia, depresión, autoinmunidad y disfunción tiroidea). A partir de 2011 se produjo un cambio importante con la comercialización de los primeros antivirales de acción directa, capaces de actuar sobre diferentes dianas del virus inhibiendo la replicación del mismo. Los primeros, inhibidores de proteasa de 1ª generación (boceprevir y telaprevir), indicados únicamente para pacientes infectados por VHC GT1, permitieron lograr un incremento de la tasas de respuesta en dichos pacientes (RVS 66%-75%) y reducir la duración del tratamiento en algunos pacientes (a 24 semanas) si bien su uso, siempre en combinación con IFN y RBV, suponía una difícil posología para el paciente (elevado número de comprimidos además de la inyección semanal de IFN), un alto coste asociado a la RVS, y una mayor toxicidad e incidencia de efectos adversos que la presentada con el tratamiento estándar con biterapia.

La posterior comercialización del IP de 2ª generación, simeprevir, aprobado para GT 1 y GT4, y administrado asimismo con IFN y RBV, ofrecía una probabilidad similar de lograr RVS que la triple terapia con telaprevir o

boceprevir con la ventaja de ofrecer un mejor perfil de seguridad

En noviembre de 2014, la comercialización de sofosbuvir (SOF), inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, una enzima esencial para la replicación viral, aumentó las opciones de tratamiento para pacientes de todos los genotipos, con unas tasas de eficacia superiores al 90% y sin interacciones ni efectos adversos relevantes. La duración del tratamiento se pudo reducir hasta las 12 semanas con una posología simple, incluyendo además la opción, por primera vez, de terapias libres de IFN y su uso en poblaciones consideradas «difíciles de tratar» como pacientes coinfectados o pacientes hasta el momento sin otras opciones de tratamiento como pacientes con enfermedad hepática avanzada o en lista de espera de trasplante.

Por último, combinaciones de regímenes basados en SOF con otros antivirales de acción directa (simeprevir, daclatasvir, ledipasvir – coformulado a dosis fija en un único comprimido con SOF) así como la recientemente comercializada combinación de otros AAD como ombitasvir, paritaprevir y ritonavir con o sin dasabuvir, han supuesto por primera vez, la posibilidad de utilizar combinaciones orales prescindiendo, en muchos casos, del uso de RBV, responsable de gran parte de los efectos adversos del tratamiento de la infección por VHC.

Finalmente, en la actualidad y con los tratamientos disponibles, la segu-

ridad, tolerabilidad y altas tasas de eficacia son requisitos exigibles para la elección de un régimen terapéutico para la infección por VHC. Adicionalmente entre las nuevas opciones terapéuticas se disponen de fármacos que permiten tratamientos efectivos frente a todos los genotipos, duraciones cada vez más cortas y alta barrera a la resistencia, además de mínimas interacciones farmacológicas y adecuada posología (número reducido de comprimidos, favoreciendo con ello la adherencia).

CONTEXTO ACTUAL: AUTORIDADES SANITARIAS Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS

La reciente incorporación al arsenal terapéutico de los nuevos fármacos, con mejor eficacia y tolerabilidad, así como la posibilidad de tratamiento de grupos de pacientes hasta el momento sin opciones terapéuticas, ha supuesto la elaboración por parte de las autoridades sanitarias de planes de abordaje de la nueva situación como es el «Plan Estratégico nacional para el abordaje de la hepatitis C», aprobado por el SNS en marzo de 2015, basado en recomendaciones para la priorización del tratamiento oral con antivirales de acción directa (AAD) en determinados grupos de pacientes, especialmente en aquellos con estadios más avanzados de la enfermedad.

El objetivo general del plan es disminuir la morbimortalidad causada por el VHC en la población española abordando eficientemente la prevención,

el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes

Las líneas estratégicas se detallan a continuación:

- Cuantificar la magnitud del problema. describir las características epidemiológicas de los pacientes con infección por hepatitis C y establecer las medidas de prevención.
- Definir los criterios científico-clínicos que permitan establecer la adecuada estrategia terapéutica considerando el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis C en el SNS.
- Establecer mecanismos de coordinación para implementar adecuadamente la estrategia para el abordaje de la hepatitis C en el SNS.

- Fomentar el avance en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el SNS mediante actuaciones en I+D+i.

Por otro lado, también la ampliación del arsenal terapéutico ha dado lugar a continuas y sucesivas actualizaciones sobre el manejo de la infección por VHC por parte de las principales sociedades científicas relacionadas, tanto a nivel nacional (Asociación Española para el Estudio del Hígado, AEEH; Grupo de Estudio de SIDA, GeSIDA), como internacional (European Association for the Study of the Liver, EASL y American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) incorporando en todas ellas y como primeras opciones, los regímenes libres de IFN.

