

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**ASOCIACIÓN DE LA REACTIVACIÓN DEL VIRUS  
DE LA HEPATITIS B CON NUEVAS CLASES DE  
MEDICAMENTOS INMUNOMODULADORES Y  
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA TALES COMO  
LENALIDOMIDA Y VELPATASVIR**

**FRANCISCO JAVIER SERRANO ROJAS**

**DRA. LEXI CHÁVEZ SILES**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA, NOVIEMBRE, 2019**

## Contenido

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>Planteamiento del problema</b> .....	7
<b>Objetivos</b> .....	9
<b>Objetivo general</b> .....	9
<b>Objetivos específicos</b> .....	9
<b>Antecedentes</b> .....	10
<b>Antecedentes internacionales</b> .....	10
<b>Proyecciones</b> .....	15
<b>CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL</b> .....	16
<b>Hepatitis</b> .....	16
<b>Hepatitis A</b> .....	19
<b>Hepatitis B</b> .....	21
<b>Hepatitis C</b> .....	27
<b>Hepatitis D</b> .....	31
<b>Hepatitis E</b> .....	33
<b>Hepatitis inducida por fármacos</b> .....	35
<b>Antivirales de acción directa para el VHC</b> .....	36
<b>Terapia convencional para el virus de la hepatitis C</b> .....	45
<b>Terapia actual para el virus de la hepatitis C</b> .....	48
<b>Mieloma Múltiple</b> .....	51
<b>Inmunomoduladores</b> .....	54
<b>Terapia farmacológica para el mieloma múltiple</b> .....	61
<b>Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B</b> .....	65
<b>Reactivación del virus de la hepatitis B por antivirales de acción directa</b> .....	67
<b>Reactivación del virus de la hepatitis B por medicamentos inmunomoduladores</b> .....	69

<b>Terapia profiláctica para la reactivación del virus de la hepatitis B .....</b>	<b>70</b>
<b>Virus reactivado por efecto de los fármacos .....</b>	<b>71</b>
<b>Análogos Nucleotídicos .....</b>	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>81</b>
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>92</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>116</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>116</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>119</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>120</b>

## Tablas

Tabla 1. Etiologías de hepatitis.....	16
Tabla 2. Características generales de los virus de la Hepatitis.....	17
Tabla 3. Vacunas para el virus de la Hepatitis A y B en embarazo. ....	19
Tabla 4. Esquema de vacunación para Hepatitis A.....	21
Tabla 5. Proteínas estructurales y función de cada una.....	22
Tabla 6. Factores de riesgo virales y vinculados al huésped asociados con la progresión de la enfermedad por VHB.....	24
Tabla 7. Esquema de vacunación para Hepatitis B.....	24
Tabla 8. Criterios para iniciar tratamiento anti-VHB según diferentes sociedades internacionales.....	25
Tabla 9. Medicación aprobada para la hepatitis B.....	26
Tabla 10. Dosis y efectos secundarios de medicamentos para Hepatitis B.....	27
Tabla 11. Distribución geográfica de los genotipos de Hepatitis C.....	28
Tabla 12. Duración de tratamiento con AAD según genotipo y experiencia o no a terapias previas. ....	30
Tabla 13. Lesiones producidas por distintos medicamentos.....	35
Tabla 14. Efectos adversos de terapia con AAD.....	44
Tabla 15. Tratamientos para el VHC libres de interferón.....	49
Tabla 16. Etapas del Mieloma Múltiple.....	52
Tabla 17. Propiedades farmacológicas de los fármacos inmunomoduladores.....	64
Tabla 17. Continuación de Propiedades farmacológicas de los fármacos inmunomoduladores. .....	65
Tabla 18. Riesgo de reactivación según situación que motiva la terapia inmunomoduladora. .....	70
Tabla 19. Categorías de Análisis. ....	82
Tabla 19. Continuación de Categorías de Análisis. ....	83
Tabla 20. Fuentes de información.....	83
Tabla 20. Continuación de Fuentes de información.....	85
Tabla 20. Continuación de Fuentes de información.....	86
Tabla 20. Continuación de Fuentes de información.....	87
Tabla 20. Continuación de Fuentes de información.....	88

<b>Tabla 20. Continuación de Fuentes de información.</b> .....	89
<b>Tabla 20. Continuación de Fuentes de información.</b> .....	90
<b>Tabla 20. Continuación de Fuentes de información.</b> .....	91
<b>Tabla 21. Personas con riesgo de reactivación por el VHB.</b> .....	93
<b>Tabla 22. Antivirales de acción directa implicados en la reactivación del VHB.</b> .....	99
<b>Tabla 23. Incidencia en efectos adversos de la terapia Pomalidomida con/sin Dexametasona</b> .....	104
<i>Tabla 23. Continuación de Incidencia en efectos adversos de la terapia Pomalidomida con/sin Dexametasona</i> .....	105
<i>Tabla 23. Continuación de Incidencia en efectos adversos de la terapia Pomalidomida con/sin Dexametasona</i> .....	106
<b>Tabla 24. Profilaxis en personas inmunomodulados.</b> .....	108
<b>Tabla 25 Personas que desarrollaron reactivación con/sin Lamivudina profiláctica.</b> .....	110
<b>Tabla 26. Opciones de tratamientos contra el VHB.</b> .....	112
<b>Tabla 27. Resultados de tratamiento una vez establecida la reactivación del VHB.</b> .....	114
<b>Tabla 28. Elección de fármaco para tratamiento anti-VHB.</b> .....	115

## Figuras

<b>Figura 1. Diagnóstico de la hepatitis viral.....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 2. Distribución de la Hepatitis B.....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 3. Estructura molecular de los análogos nucleotídicos. ....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 4. Distribución geográfica del VHD.....</b>	<b>32</b>
<b>Figura 5. Vacuna contra VHE. Hecolin@.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 6.Evolución de aminotransferasas luego de retirar el medicamento y volverlo a administrar 10 meses después. ....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 7. Diferentes sitios de acción de los antivirales de acción directa. ....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 8. Presentación comercial Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) .....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 9. Presentación comercial Epclusa (Sofosbuvir/Velpatasvir).....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 10. Presentación comercial Vosevi (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) .....</b>	<b>42</b>
<b>Figura 11. Presentación comercial Zapatier (Elbasvir/Grazoprevir).....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 12. Presentación comercial Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir).....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 13. Presentación comercial Intron-A (Interferón <math>\alpha</math>-2b).....</b>	<b>46</b>
<b>Figura 14. Presentación comercial Pegasys (Interferón Pegilado <math>\alpha</math>-2a) .....</b>	<b>47</b>
<b>Figura 15. Presentación comercial Peg-Intron (Interferón Pegilado <math>\alpha</math>-2b).....</b>	<b>47</b>
<b>Figura 16. Desarrollo de los IMiDs. ....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 17. Estructura de los análogos de Talidomida.....</b>	<b>56</b>
<b>Figura 18. Presentación comercial Revlimid (Lenalidomida). ....</b>	<b>58</b>
<b>Figura 19. Efectos de la Lenalidomida .....</b>	<b>59</b>
<b>Figura 20. Presentación comercial Pomalyst (Pomalidomida).....</b>	<b>60</b>
<b>Figura 21. Curso de la reactivación del VHB al administrar medicamentos inmunomoduladores.....</b>	<b>73</b>
<b>Figura 22. Presentación comercial Epivir-HBV (Lamivudina).....</b>	<b>75</b>
<b>Figura 23. Presentación comercial Hepsera (Adefovir) .....</b>	<b>76</b>
<b>Figura 24. Presentación comercial Tyzeka (Telbivudina) .....</b>	<b>77</b>
<b>Figura 25. Presentación comercial Viread (Tenofovir).....</b>	<b>78</b>
<b>Figura 26. Presentación comercial Baraclude (Entecavir) .....</b>	<b>79</b>
<b>Figura 27. Sitios de acción de varios análogos nucleotídicos. ....</b>	<b>79</b>
<b>Figura 28. Resistencia a los análogos nucleotídicos.....</b>	<b>113</b>

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

La hepatitis B es una enfermedad vírica con alta tasa de mortalidad en la población mundial, la reactivación de este virus por fármacos como la lenalidomina es frecuente. Se ha informado la reactivación de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores del VHB no tratados que se someten fármacos inmunomoduladores. Esto provoca inquietud en la población que necesite el empleo de estos fármacos en su enfermedad (Ataca, 2015).

Existen gran cantidad de reportes relacionados a la reaparición de la infección del virus de la hepatitis B posterior a la terapia con fármacos antivirales de acción directa entre ellos delectasvir, velpatasvir y simeprevir. Destacan tres de los casos presentados ante la FDA en los cuales uno requirió de un trasplante hepático y en los otros dos informes la hepatopatía progresó hasta la muerte. (Food and Drug Administration, 2016).

La reactivación de este virus en pacientes con hepatitis B resuelta, se viene documentando recientemente para los nuevos fármacos antivirales de acción directa y algunos inmunomoduladores como la lenalidomida. Los pacientes tratados con este tipo de medicamentos generalmente presentan factores como la edad o terapias concomitantes que aumentan el riesgo de reactivación viral (Mora, 2018).

Existen muchos productos que contienen lenalidomida como principio activo los cuales son utilizados con recurrencia en el tratamiento de diversas enfermedades, sin embargo existen pocos reportes de farmacovigilancia con respecto a reactivaciones ligadas a este medicamento, dejando en evidencia la falta de compromiso tanto por parte del paciente como del personal de salud, causando carencia de conocimiento sobre los efectos secundarios de este tipo de medicamentos (Tristán, 2017).

De la misma manera, muchos reportes internacionales como también evidencia científica y estudios post comercialización han expuesto que los fármacos antivirales de acción directa empleados en enfermedades tales como la hepatitis C, tienen fuerte relación con la reactivación del virus de la hepatitis B llevando a problemas hepáticos como cirrosis, cáncer de hígado e incluso la muerte (Mora, 2018).

Algunas enfermedades como la hepatitis C anteriormente eran tratadas con fármacos que basaban su acción en el interferón. Hoy en día este tipo de padecimientos se abarcan con medicamentos antivirales de acción directa los cuales tienen mucha actividad contra el VHC pero limitado efecto ante el VHB, haciendo que el riesgo de reactivación de este último sea bastante considerable al emplearlos en personas que hayan tenido previamente hepatitis B (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016).

Sin embargo, los autores Holmes, Yu & Chung plantean una idea de la razón por la cual se da la reinfección del virus de la hepatitis B por fármacos antivirales de acción directa, sin embargo se destaca la necesidad de indagar más respecto al tema debido a que afirman que el mecanismo es desconocido y que esta reactivación se produce con consecuencias que ponen en peligro la vida en algunas personas (Holmes, 2017).

Todo lo expuesto anteriormente lleva a la necesidad de enriquecer más la información respecto a esta problemática, con el fin de dar recomendaciones y crear conciencia en el personal sanitario con respecto al uso de estos medicamentos. De lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿De qué forma se da la reactivación del VHB ligada a medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa y la incidencia de esta reinfección vírica en la población con el virus inactivo que requiera el uso de estos medicamentos?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar la asociación de la reactivación del virus de la hepatitis B con nuevas clases de medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa con el fin de evidenciar el riesgo que conlleva el uso de estos medicamentos.

### **Objetivos específicos**

1. Comparar la efectividad de los nuevos medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa con la de los medicamentos convencionales usados en la terapia para enfermedades tales como Mieloma Múltiple y Hepatitis C, con el fin de justificar el tratamiento más adecuado, pese a los riesgos asociados.
2. Identificar los medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa implicados en la reactivación del virus de la hepatitis B con el fin de determinar la causa por la cual se da dicho efecto secundario.
3. Definir el tratamiento a emplear en los pacientes que desarrollan o puedan desarrollar hepatitis B por el uso de medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa para así evitar o actuar en caso de reactivación.

### **Justificación**

El virus de la hepatitis B (VHB) es responsable de la mitad de las muertes por carcinoma hepatocelular y de la tercera parte de los fallecimientos a causa de cirrosis, en total se le contabilizan 887000 muertes en el mundo. La terapia farmacológica de esta enfermedad presenta un gasto económico considerable a la salud pública ya que para el año 2015, esta tenía un costo anual de \$2700 por paciente infectado (Bolaños, Tejada, Sanabria, & Escobedo, 2017).

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con hepatopatía resuelta, es un efecto adverso bien conocido. Se ha venido documentando desde hace varios años para los nuevos fármacos antivirales de acción directa y algunos inmunomoduladores como la Lenalidomida, convirtiéndolos en un problema de salud pública al activar este tipo de patología la cual puede resultar un problema mayor que la enfermedad que fue tratada empleando estos medicamentos (Mora, 2018).

La reactivación de la replicación del virus de la hepatitis B se ha reportado en 20% al 50% de los portadores del virus no tratados, que emplean fármacos inmunomoduladores como tratamiento enfermedades como el Mieloma Múltiple haciendo que la utilización de estos medicamentos sea evitada y se tenga que recurrir a medidas como la quimioterapia la cual puede traer consigo problemas de salud graves para el paciente si no se recurre a fármacos inmunomoduladores para contrarrestar estos efectos indeseables (Ataca, 2015).

De la misma manera, se han realizado numerosos reportes internacionales así como también estudios post comercialización e investigaciones que refuerzan la evidencia científica respecto a este efecto adverso, dejando en evidencia que los fármacos antivirales de acción directa empleados en enfermedades tales como la hepatitis C, pueden inducir la reactivación del virus de la hepatitis B llevando a problemas hepáticos crónicos como cirrosis, cáncer de hígado o directamente a la muerte (Mora, 2018).

En los últimos años se han venido haciendo reportes sobre la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) vinculado a medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa (AAD) y no se cuenta con mucha información referente a dicha reinfección, por consiguiente, los profesionales de la salud desconocen de dicha reactivación y ellos son los que deben prevenir que no se dé la reinfección por este virus o en caso de que se presente, tratar de la manera más adecuada al paciente (Mora, 2018).

## **Antecedentes**

### **Antecedentes internacionales**

Bersoff et al (2017) en el estudio “Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System” evaluaron si el VHB es un problema de seguridad en los pacientes que reciben antivirales de acción directa (AAD) para el virus de la hepatitis C (VHC) por medio de una revisión de reportes informados al Sistema de Información de Eventos Adversos (FAERS). Del análisis realizado se destacaron 29 informes de los cuales 2 finalizaron en muerte y uno en trasplante hepático, se determinó que la reactivación del VHB es un problema de seguridad farmacológica recientemente identificado en pacientes con coinfección por VHB-VHC tratados con AAD, además los pacientes con antecedentes de VHB requieren monitoreo clínico mientras reciben terapia AAD.

Gower et al (2014) en el artículo “Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection” se buscaba determinar la prevalencia del virus de la hepatitis C y los genotipos para todos los países por medio de un análisis de literatura reciente proveniente de PubMed y EMBASE. A partir de esta investigación se determina que 87 países informaron prevalencia del VHC. El total de infecciones virémicas por VHC a nivel mundial se estimó en 80 millones de infecciones; la distribución de genotipos estaba disponible para 98 países, de estos, el genotipo 1 fue el más común (46%), seguido de genotipo 3 (22%), genotipo 2 (13%) y por último el genotipo 4 (13%). Se concluye que el número total de infecciones por VHC reportadas en este artículo es más bajo que las estimaciones de estudios anteriores, además se destaca la necesidad de estudios de vigilancia más robustos para cuantificar la carga de la enfermedad del VHC con mayor precisión.

Los autores Ataca, Atila, Kircali, Idilman y Beksac (2015) en su documento “Hepatitis B (HBV) Reactivation Rate and Fate Among Multiple Myeloma Patients Receiving Lenalidomide Containing Regimens: A Single Center Experience” analizan la tasa de reactivación del VHB entre los pacientes con mieloma múltiple (MM) que han recibido terapias que contienen Lenalidomida por medio de la evaluación de 142 pacientes con MM diagnosticados entre 2003-2014, de los cuales, 6 personas resultaron con reactivación del virus, llegando a la conclusión de que tiene influencia en la reactivación del virus de la hepatitis B.

Messina et al (2014) en el análisis “Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes” estimaba la prevalencia relativa de los genotipos de VHC a nivel mundial, por región y por país; esto realizado a través de una revisión de 1217 artículos publicados en PubMed publicados de 1989 al 2013. Se determinó que el genotipo 1 del VHC es el más frecuente en todo el mundo, que comprende 83,4 millones de casos (46,2% de todos los casos de VHC), de los cuales la mayoría se encuentran en Asia; el genotipo 3 es el siguiente más prevalente (54,3 millones, 30,1%), los genotipos 2 y 4 son responsables de 22,8% de todos los casos y, por último, el genotipo 5 comprende el <1% restante. Se deduce que, aunque el genotipo 1 es el más común en todo el mundo; el resto de genotipos no están bien entendidos por los avances en el desarrollo de vacunas y medicamentos y estos comprenden más de la mitad de todos los casos de infección por VHC.

Asimismo, Tsukune et al (2017) en el estudio “Incidence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma in an era with novel agents: a nationwide

retrospective study in Japan” evalúa la incidencia y los factores de riesgo de VHB en pacientes japoneses con mieloma. Este análisis recopiló datos de 760 pacientes de los cuales 58 experimentaron reactivación del VHB. La investigación reveló que la edad (jóvenes), niveles elevados de albúmina y el trasplante de médula ósea eran factores de riesgo significativos de reactivación del VHB.

De igual forma, Zhang et al (2016) en el artículo “Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation” comparaba la eficacia de los análogos de nucleos(t)idos orales, incluidos Lamivudina, Entecavir, Adefovir, Telbivudina y Tenofovir, para la prevención de la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) inducida por quimioterapia y la morbilidad y mortalidad relacionadas en pacientes con infección crónica por el VHB. El estudio determinó que para la reactivación del VHB, el tratamiento profiláctico fue significativamente superior a la ausencia de profilaxis en cuanto a la reducción del riesgo de hepatitis relacionada con VHB; el fármaco con mejores resultados fue Tenofovir y el de peor efectividad fue la Lamivudina. Se determinó que la terapia profiláctica con Tenofovir y Entecavir pueden ser las intervenciones más potentes en la prevención de la reactivación del VHB y la reducción de morbilidad y mortalidad relacionadas con esta infección.

Chen et al (2017) en la investigación “Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis” buscaba si existe relación en la reactivación del VHB en los pacientes con hepatitis C crónica coinfectados con VHB tratados con AAD, por medio de un estudio de 779 pacientes, en los cuales se presentó reinfección en el 14,2% de los casos. Se concluyó que la reactivación del VHB se produce con más frecuencia en los pacientes con VHC coinfectados con VHB que se tratan con AAD en comparación con la terapia basada en interferón, por tanto, es relevante que los pacientes sean examinados para detectar evidencia de VHB.

De igual manera, el autor Chen et al (2015) en el análisis “A Comparison of Entecavir and Lamivudine for the Prophylaxis of Hepatitis B Virus Reactivation in Solid Tumor Patients Undergoing Systemic Cytotoxic Chemotherapy” comparaba la eficacia de Entecavir y Lamivudina en la profilaxis de la reactivación del VHB en pacientes con tumores sólidos sometidos a quimioterapia citotóxica sistémica, por medio del seguimiento de 213 pacientes seropositivos a

HBsAg sometidos a quimioterapia citotóxica sistémica, entre el año 2006 y el 2013. Este estudio reveló que existe una menor incidencia de reactivación del VHB en el grupo de pacientes que recibieron Entecavir que en el grupo con Lamivudina, llegando a la conclusión de que Entecavir fue superior a la Lamivudina en términos de menor incidencia de reactivación en los pacientes con niveles altos de ADN del VHB ( $\geq 2000$  UI/ml), por el contrario, ambos agentes fueron igualmente eficaces en pacientes con niveles de ADN del VHB menores a estas cifras.

Los investigadores Mya, Han, Linn, Goh y Tan (2013) en su análisis “Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection” analiza la prevalencia del VHB y su incidencia de reactivación en pacientes con MM tratados con fármacos inmunomoduladores dándole seguimiento a 273 pacientes. Tres individuos presentaron reactivación del VHB. Concluyéndose que el uso de profilaxis puede reducir el riesgo, pero no impedirá la reactivación del virus, además, se deben desarrollar pautas de vigilancia para estos pacientes.

Los autores Huang, Li y Zhu (2014) en la investigación “Entecavir vs Lamivudine for Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation Among Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP Chemotherapy” comparaban la eficacia de Entecavir y Lamivudina en la prevención de la reactivación del VHB en pacientes seropositivos para HBsAg de la hepatitis B con linfoma difuso de células B grandes no tratado que reciben tratamiento con quimioterapia, esto por medio del seguimiento de pacientes en los cuales se le administró a 61 de ellos Entecavir y a 60 Lamivudina. Se determinó que las tasas fueron significativamente más bajas para el grupo de Entecavir frente al grupo de Lamivudina para la hepatitis relacionada con el VHB, concluyendo que para este tipo de pacientes la adición de Entecavir en comparación con Lamivudina resultó en una menor incidencia de reactivación y de hepatitis relacionada con el VHB.

Holmes, Yu y Chung (2017) en su artículo “Hepatitis B reactivation during or after direct acting antiviral therapy – implication for susceptible individuals” busca la razón por la cual se da una reactivación del VHB en personas tratadas con AAD, analizando 24 casos de reactivación del VHB durante la terapia AAD para el VHC, incluidos individuos con infección por VHB inactiva. Se determina que con la reorganización inmune que ocasiona la eliminación del VHC, es probable que se produzca un reconocimiento del ADN del VHB en el organismo, seguido de respuestas inmunitarias vigorosas del huésped que conducen a una enfermedad hepática.

Manns et al (2014) en la investigación “Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial” evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Simeprevir una vez al día, versus la combinación de Peginterferón alfa 2a o 2b más Ribavirina en pacientes sin tratamiento previo con infección del VHC por medio de la observación de 257 pacientes en 14 países de Europa y América. Esta investigación reveló que la incidencia de efectos adversos es similar con ambas terapias, entre estos los más comunes están dolor de cabeza, fatiga y síntomas similares a influenza; la aparición de erupciones y fotosensibilidad fue mayor en el grupo con Simeprevir. Se estableció que la terapia con Simeprevir mejoró en mayor proporción la RVS en comparación a la terapia dual, en pacientes sin tratamiento previo con infección por el VHC genotipo 1, sin empeorar los eventos adversos conocidos asociados con Peginterferón alfa más Ribavirina.

En el estudio de Jiang, Zhong y Li (2018) “Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis” se investigó la incidencia de la reactivación del VHB en pacientes que reciben tratamiento con AAD para la hepatitis C analizando 39 estudios que informaron la reactivación del VHB en pacientes coinfectados con el virus. La tasa de reactivación fue de un 21,1% y se concluyó que el tratamiento preventivo contra el VHB es eficaz para prevenir la reactivación del VHB.

En el estudio realizado por McPhee et al (2014) “Virological escape in HCV genotype-1-infected patients receiving daclatasvir plus ribavirin and peginterferon alfa-2a or alfa-2b.” evaluaba el efecto de añadir Declatasvir a la terapia convencional con Peginterferón alfa 2a o 2b por medio del análisis de 71 pacientes infectados por el VHC genotipo 1. Se presentó falla virológica en el 14% de los pacientes sin tratamiento previo y en el 54% de los individuos que no respondieron previamente a la terapia con Interferón y Ribavirina. Se determinó que la pérdida significativa en la actividad antiviral del Declatasvir generalmente solo se observó en pacientes que presentaban variantes en NS5A del genotipo 1 al momento de la falla.

Mucke et al (2018) en la investigación “Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis” se analizó el riesgo de reactivación del VHB en pacientes con infección resuelta tratados con AAD para la infección por VHC mediante una revisión bibliográfica de diferentes bases de datos desde 2010-2017. Se

identificaron 17 estudios que involucraban a 1621 en donde la proporción de pacientes con reactivación fue de un 24% determinando que la reactivación del VHB ocurre con frecuencia en pacientes con coinfección crónica de VHB y VHC que reciben tratamiento con AAD.

Respecto a los antecedentes nacionales y después de realizada una indagación en diferentes instituciones entre ellas la Universidad Internacional de las Américas, Universidad Latina de Costa Rica y Universidad de las Ciencias Médicas, se da por entendido que no se encuentra registro alguno de ningún documento a nivel nacional que haga referencia respecto a la reactivación del virus de la hepatitis B asociada a medicamentos inmunomoduladores y fármacos antivirales de acción directa.

### **Proyecciones**

- Se pretende indagar respecto a los medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa implicados en la reactivación del virus de la hepatitis B.
- Se pretende identificar el riesgo que presenta la terapia con medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa.
- Se pretende determinar la efectividad de los nuevos medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa en comparación con la de los medicamentos convencionales usados en la terapia para enfermedades tales como Mieloma Múltiple y Hepatitis C.

## CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

### Hepatitis

La hepatitis es una enfermedad que puede ser desencadenada por la infección de microorganismos como virus y bacterias o por causas inmunológicas provocando la inflamación del hígado y por ende afecciones tales como cirrosis, cáncer hepático, insuficiencia hepática y en ocasiones la muerte. De igual manera, otros factores tales como el uso de fármacos y el consumo excesivo de alcohol y otras drogas facilitan el desarrollo de la enfermedad (Hospital Universitario Astral, 2019).

**Tabla 1. Etiologías de hepatitis.**

Causa	Características
Bacteriana	Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Salmonella, Francisella tularensis.
Micóticas	Histoplasmosis, Coccidioidomicosis, Blastomicosis, Nocardiosis, Candidiasis.
Parasitarias	Esquistosomiasis, Toxoplasmosis, Toxocariasis.
Otros virus	Mononucleosis, Citomegalovirus, Psitacosis, Linfogranuloma venéreo.
Drogas	Alopurinol, Berilio, Sulfonamidas, Clorpropamida, Quinidina, Metildopa, Hidralacina, Cefalexina, Fenitoina, Procainamida, Halotano, Penicilina, Diltiazem, Oro, Carbamazepina.

Fuente: Calderón. (2015). "Diseño de una herramienta pedagógica para la enseñanza de los remedios más usados en niños con Hepatitis Viral"

**Tabla 2. Características generales de los virus de la Hepatitis.**

Características	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Vía de transmisión	Fecal – oral	Parenteral – sexual	Parenteral – sexual	Parenteral – sexual	Fecal – oral
Periodo de incubación (semanas)	2 – 6	4 – 26	2 – 26	4 – 7	2 – 8
Aguda / crónica	Aguda	Aguda / crónica	Aguda / crónica	Aguda / crónica	Aguda
Transmisión vertical	No	Si	Si	No	Si
Evolución adversa en embarazo	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	No	Si

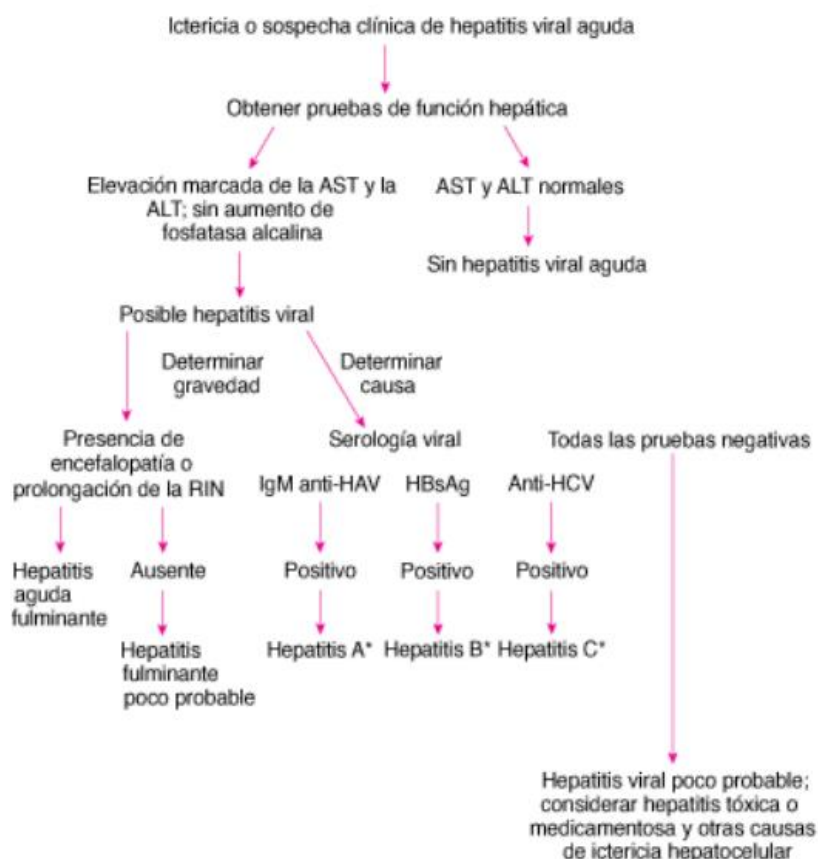
**Fuente: Valdés, Sepúlveda, Candia, Lattes. (2013). “Hepatitis aguda viral durante el embarazo”**

Esta enfermedad puede ser transmitida por vía sexual o vía hematogena la cual se caracteriza por que se corre riesgo de contraer una enfermedad hepática crónica como insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y cirrosis, esta última es una de las principales causas de trasplante de hígado. Además de este tipo de contagio, se puede desarrollar la enfermedad por contacto con deposiciones de personas infectadas de esta enfermedad (Jameson et al, 2018).

El pronóstico de esta enfermedad es muy variable, depende de factores como la causa de la hepatitis o también el estado de salud de la persona infectada y patologías concomitantes que puedan llegar a complicar el tratamiento farmacológico de la enfermedad. Sin embargo, con los avances en el campo de la salud se ha logrado sanar por completo a muchas personas (Hospital Universitario Astral, 2019).

La hepatitis debe de diferenciarse de otras enfermedades que cursan con síntomas muy parecidos a esta infección viral ya que, en los primeros meses, los pacientes simulan varias enfermedades virales inespecíficas y es difícil de diagnosticar. Así mismo, la diferenciación entre los tipos de hepatitis es de vital importancia para poder indicar el tratamiento más adecuado. Esto se realiza por medio de una serie de procedimientos (Rutherford, 2019).

**Figura 1. Diagnóstico de la hepatitis viral.**



**Fuente: Rutherford. (2019). “Manual MSD. Versión para profesionales”**

Independientemente del tipo de hepatitis, todas producen enfermedades similares; estas varían entre la enfermedad asintomática que pasa inadvertida la cual puede llegar a evolucionar y complicar el pronóstico del paciente, así como también las infecciones persistentes subclínicas y la hepatopatía crónica que progresa con rapidez a la infección aguda fulminante y letal (Jameson et al, 2018).

Actualmente se cuenta con una serie de vacunas contra algunos de los virus implicados en el desarrollo de la hepatitis las cuales tienen altos perfiles de eficacia, protegiendo al huésped hasta en un 100% y con seguridad demostrada para las mujeres en periodo de gestación. En cuanto a la prevención de las patologías desencadenadas por vía fecal – oral, se recomienda tener medidas higiénicas como lo son el lavado de manos antes de comer y después de ir al baño así como también depositar el papel higiénico en el basurero (Hospital Universitario Astral, 2019).

**Tabla 3. Vacunas para el virus de la Hepatitis A y B en embarazo.**

Vacuna	Seguridad en embarazo	Indicación
Hepatitis A	Bajo riesgo fetal	Mujeres con alto riesgo de contagio (residencia en zonas de alta prevalencia).
Hepatitis B	Sin afección fetal demostrada	Mujeres con alto riesgo de contagio (uso de drogas parenterales, hemodiálisis, prostitución, residencia en zonas de alta prevalencia).

**Fuente: Valdés, Sepúlveda, Candia, Lattes. (2013). “Hepatitis aguda viral durante el embarazo”**

En los últimos años, debido a la alta incidencia y la gran demanda económica para la salud pública que amerita este tipo de pacientes, se ha intensificado el estudio de la enfermedad y se han identificado cinco virus implicados en el mecanismo patológico de este tipo de enfermedad. Cabe mencionar que todos estos virus de hepatitis humana son virus con ARN, salvo el de hepatitis B, que tiene ADN, pero se replica igual que un retrovirus (Hospital Universitario Astral, 2019).

### **Hepatitis A**

El virus de la hepatitis A (VHA) es un ARN virus perteneciente al género Hepatovirus de la familia picornavirus; este microorganismo mide 27nm, no presenta envoltura aun así presenta resistencia al calor, ácido y éter. Su capacidad viral se anula por medio de la ebullición, por contacto con sustancias como formaldehído, cloro o radiación UV. Recientemente se demostró que este virus tiene la capacidad de infectar ciertos primates y varias especies de focas sin causar lesión o inflamación hepática (Jameson et al, 2018).

Este virus se trasmite vía fecal – oral y tiene un periodo de incubación 14 - 45 días, se desarrolla por contacto con desechos de personas infectadas, generalmente por la ingestión de alimentos o agua contaminada, por esta razón, las zonas con deficientes condiciones higiénico sanitarias es donde más se dan casos de esta enfermedad; en países desarrolladas los casos por hepatitis A son muy escasos y se dan brotes entre personas que tienen costumbres sexuales determinadas (sexo buco-anal) y consumidores de drogas inyectables (Tejada & Romero, 2017).

Cabe mencionar que los niños juegan un papel muy importante en el contagio de esta enfermedad ya que en su mayoría son asintomáticos (sólo 10% presentan ictericia) o presentan síntomas inespecíficos lo que hace que la patología pase desapercibida y como consecuencia, infecte a su familia y personas cercanas (Tejada & Romero, 2017).

Por otro lado, en los adultos la infección suele causar síntomas más graves, con ictericia en más del 70% de los casos y la gravedad y mortalidad de la patología incrementa con los años. Cabe señalar que se han presentado casos en los que una persona que acaba de recuperarse puede caer enferma de nuevo con otro episodio agudo, sin embargo posteriormente se recupera (Organización Mundial de la Salud, 2019).

La hepatitis A es indistinguible clínicamente de otros tipos de hepatitis víricas agudas; para el diagnóstico se debe realizar la prueba serológica de IgM específica anti-VHA. También la detección del ácido nucleico viral por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa es un método alternativo pero es poco utilizado debido a su complejidad (Rutherford, 2019).

La hepatitis A es una enfermedad aguda, autolimitada y al igual que otros tipos de hepatitis su síntoma más marcado es la ictericia; además se presenta anorexia, náuseas, vómitos, heces pálidas, dolor abdominal y pérdida de peso. La sintomatología varía dependiendo de la edad del huésped infectado. La hepatopatía fulminante es rara y suele ocurrir en personas de edad avanzada o con enfermedades hepáticas concomitantes. Este virus no produce infección crónica (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Para prevenir esta enfermedad se centra en la higiene y la vacunación. Se cuenta con una vacuna con una efectividad mayor al 94% al crear anticuerpos anti-VHA un mes después de colocada. Las reacciones adversas son leves Se puede presentar fiebre y enrojecimiento en el sitio de inyección y se puede colocar solamente a personas mayores de doce años. Esta vacuna se administra en dos dosis, una al mes 0 y otra a los 6 meses. Cabe mencionar que se debe realizar la vacunación a personas que van a viajar a países con alta tasa de infección por este virus para así protegerse a sí mismo y a la población de la zona donde se va a viajar. (Tejada & Romero, 2017).

**Tabla 4. Esquema de vacunación para Hepatitis A.**

Vacuna	Dosis	Edad	Intervalo de dosis (meses)
Havrix	720 UE/0,5ml	1-18 años	0, 6, 12
	1440 UE/ml	>19 años	0, 6, 12
Vaqta	25 U/0,5ml	12 meses – 17 años	0, 6, 18
	50 U/ml	>18 años	0, 6, 18
Avaxim	80 U/0,5ml	1 – 15 años	0, 6, 18
	160 U/0,5ml	> 16 años	0, 6
Virohep – A	12 UI/0,25ml	1 – 18 años	0, 6, 12
Epaxal	24 UI/0,5ml	> 1 años	0, 6, 12

Fuente: Rodríguez. (2013). “Antihepatitis A”

En la mayoría de países la vacuna contra la hepatitis A no está incluida dentro de sus esquemas de vacunación sistémica para los niños, sin embargo algunos países recomiendan la inmunización a las personas con mayor riesgo de contraer la enfermedad como lo son los consumidores de drogas y varones homosexuales, de igual manera con personas con hepatopatía crónica debido a su mayor riesgo de presentar complicaciones graves en caso de infección por el VHA (Organización Mundial de la Salud, 2019).

No existe ninguna terapia específica contra el virus de la hepatitis A, la única recomendación es evitar la ingesta de alcohol y medicamentos debido a la hepatotoxicidad que representa este tipo de sustancias. Por ende, a falta de tratamientos efectivos y seguros para estos pacientes, es de suma importancia la prevención de la enfermedad por medio de la vacunación y medidas higiénico sanitarias adecuadas (Rutherford, 2019).

### **Hepatitis B**

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia Hepadnaviridae y contiene un ADN circular de doble cadena. El VHB tiene la capacidad de afectar a otros primates, pero su principal hospedero es el ser humano en el cual tiene la capacidad de transmisión horizontal o vertical. El genoma viral cuenta con cuatro proteínas estructurales y cada una de ellas cumple una función específica (Gallo, Caraballo, Orozco, & Muñoz, 2017).

**Tabla 5. Proteínas estructurales y función de cada una.**

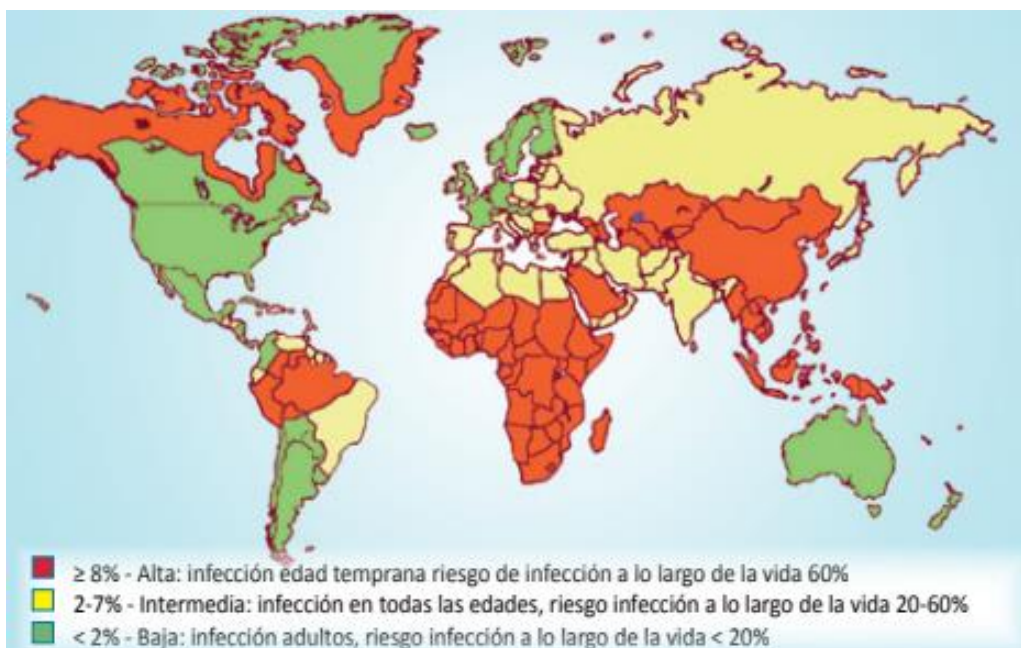
Proteína que codifica	Función
Antígeno de superficie (HBsAg)	Conforma la envoltura viral y las partículas virales no infectantes.
Polipéptido de antígeno core (HBcAg)	Constituye la nucleocápside
Antígeno E (HBeAg)	Inmunomodulación del hospedero
Polimerasa viral	Transcripción reversa
Proteína X (HBx)	Regula la expresión génica viral y del hospedero. Modula la transducción de señales intracelulares. Participa en la oncogénesis hepática.

**Fuente:** Galo, Carabalo, Orozco, Muñoz. (2017). “Tratamiento actual y nuevas terapias contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B.”

El virus de la hepatitis B tiene un periodo de incubación de 30 a 120 días y puede detectarse de uno a dos meses después de su activación dando lugar a una hepatopatía aguda por medio de una hepatitis fulminante que provoque el fallecimiento del paciente, o en el 6 al 10% de los casos el VHB persiste provocando enfermedades crónicas tales como cirrosis o cáncer de hígado. Además existen infecciones asintomáticas las cuales se presentan en el 60% de los casos (Stecher, Katz, & Vizzotti, 2014).

La hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el mundo con una distribución geográfica ampliamente repartida por todo el mundo; este virus desarrolla patologías hepáticas significativas en más de un 25% de las infecciones, que ponen en peligro la salud del huésped, haciendo al VHB sea responsable de más de un millón de muertes al año. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente la infección por el virus de la hepatitis B sigue siendo un gran problema de salud pública a nivel mundial a pesar de los avances realizados en el tratamiento y profilaxis de la enfermedad por medio de la vacuna (Organización Mundial de la Salud, 2018).

**Figura 2. Distribución de la Hepatitis B.**



**Fuente:** Cortés, Domínguez, Simón. (2013). “Hepatitis B.”

La transmisión del virus de la hepatitis B se da por contacto parenteral, ya sea con secreciones contaminadas de saliva, semen, sangre y exudados cervicales ocasionando por lo general una patología aguda. También existe la transmisión vertical (de madre a feto) provocando infección crónica en el 90% de los casos. Para el personal de salud, se debe realizar exámenes serológicos constantes para identificar una posible infección ya que estas personas tienen una continua exposición a personas infectadas con este virus (Gallo, Caraballo, Orozco, & Muñoz, 2017).

La evolución clínica del virus de la hepatitis B es variable, puede desarrollarse como una infección aguda autolimitada, insuficiencia hepática fulminante, estado de portador del virus inactivo, y la hepatitis crónica (cirrosis y cáncer hepatocelular). Los factores que definen la progresión de la enfermedad no están totalmente claros, pero se considera que aspectos virales y del huésped tienen importancia (Abbas et al, 2015).

**Tabla 6. Factores de riesgo virales y vinculados al huésped asociados con la progresión de la enfermedad por VHB.**

Factores	Del huésped	Virales
No Modificables	Género masculino Edad avanzada Antecedentes familiares Polimorfismos genéticos	HBeAg seropositivo Elevación sostenida del ADN viral Elevación sostenida de ALT
Modificables	Excesiva ingesta de alcohol Obesidad Medicamentos hepatotóxicos Medicamentos inmunomoduladores	Coinfección con VIH Coinfección con VHC / VHD

Fuente: Abbas, Isakov, Khan, Lim, Locarnini, Ono, LeMair. (2015). “Guía Mundial de la Organización Mundial de Gastroenterología”

La hepatitis B es una enfermedad inmunoprevenible contando con una vacuna la cual consiste en un antígeno de superficie del virus obtenida a través de ingeniería genética; maneja un esquema de vacunación de 0, 1 y 6 meses teniendo una eficacia entre el 80% al 100%. Puede ser colocada a mujeres en periodo de lactancia y embarazadas sin presentar mayor peligro para el bebé ni para la madre (Stecher, Katz, & Vizzotti, 2014).

**Tabla 7. Esquema de vacunación para Hepatitis B.**

Vacuna	Dosis	Edad	Intervalo de dosis (meses)
Engerix B	20 ug/ml	> 16 años	0, 1, 6
	20 ug/ml	11 – 15 años	0, 6,
Recombivax HB	10 U/ml	> 16 años	0, 1, 6,

Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica. (2013). “Norma Nacional de Vacunación”

El tratamiento para el virus de la hepatitis B tiene como objetivo el control de la enfermedad para así impedir el progreso a patologías tales como la cirrosis o cáncer hepático, no la eliminación del virus debido a que esta infección tiene la limitante de que es muy difícil destruir el ADN en el núcleo del virus ya que se produce una integración del material genético viral en la célula hepática del hospedero, impidiendo la cura del paciente y el virus volverá a replicarse una vez se suspenda el tratamiento supresor (Gallo, Caraballo, Orozco, & Muñoz, 2017).

Para administrar el tratamiento farmacológico previamente se debe valorar cada paciente individualmente basándose en tres aspectos: los niveles de ADN del virus de la hepatitis B, así como también de alanina aminotransferasa en el suero del huésped, además se debe evaluar la

gravedad de la enfermedad para comenzar con la terapia. A continuación se muestran las indicaciones según diferentes asociaciones (Gallo, Caraballo, Orozco, & Muñoz, 2017).

**Tabla 8. Criterios para iniciar tratamiento anti-VHB según diferentes sociedades internacionales.**

Criterio	EASL (2012)	AASLD (2009)	APASL (2012)
HBeAg +	>2000 UI/mL	>20 000 UI/mL	>20 000 UI/mL
HBeAg -	>2000 UI/mL	>2000 UI/mL	>2000 UI/mL
ALT	>límite superior	>límite superior	>límite superior

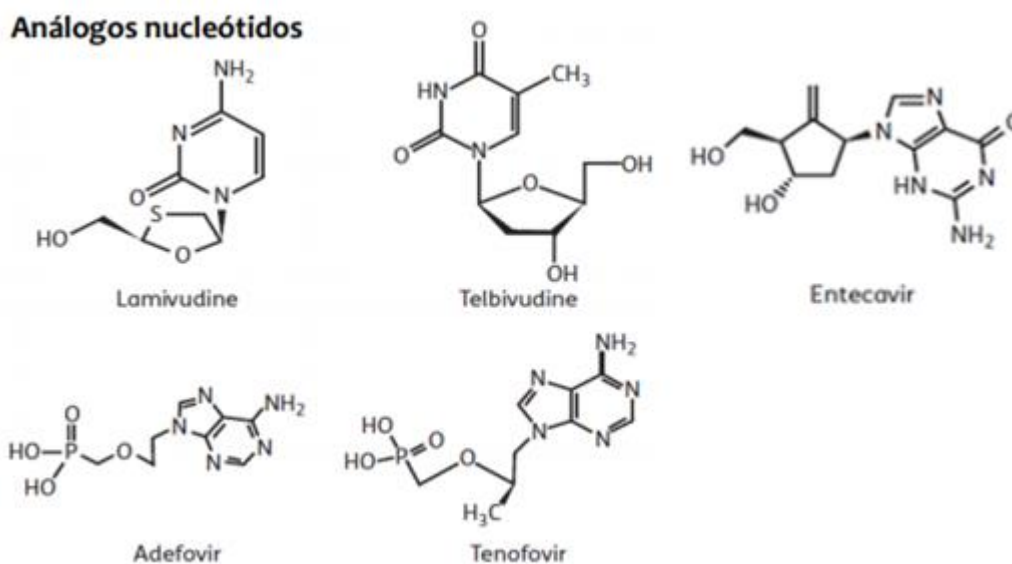
**Fuente: Galo, Carabalo, Orozco, Muñoz. (2017). “Tratamiento actual y nuevas terapias contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B”**

Para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento farmacológico se evalúa una serie de aspectos, entre ellos está la normalización de las transaminasas, supresión de la carga viral, pérdida del HBeAg o HBsAg, la mejoría de la actividad inflamatoria y de fibrosis y por último la seroconversión del anticuerpo contra el antígeno “e” (AntiHBe/anticuerpo) contra el antígeno de superficie de la hepatitis viral B (antiHBs) (Gallo, Caraballo, Orozco, & Muñoz, 2017).

La terapia farmacológica para el VHB emplea medicamentos con mecanismos diferentes, entre ellos están los que basan su actividad en el interferón (Peg-IFN); este tipo de medicamentos tienen actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora, pero tiene muchos efectos secundarios tales como infecciones, trastornos sanguíneos y linfáticos, anorexia, depresión e insomnio (Abbas et al, 2015).

Además, se utilizan fármacos análogos nucleotídicos, estos medicamentos inhiben la transcripción del ARN a ADN por medio de la acción sobre la ADN polimerasa del VHB deteniendo el progreso de la enfermedad, pero no eliminando el virus. Entre estos está la Lamivudina el cual es el más utilizado debido a su gran eficacia y seguridad, seguido de Tenofovir, Entecavir, Adefovir Piridoxil y Telbivudina (Gallo, Caraballo, Orozco, & Muñoz, 2017).

**Figura 3. Estructura molecular de los análogos nucleotídicos.**



Fuente: Peña. (2013).” Secuenciación del genoma completo del virus de la hepatitis B en México”

**Tabla 9. Medicación aprobada para la hepatitis B.**

Medicamento	Estado	Eficacia
<b>Interferones</b>		
Interferón alfa-2b	Aprobado por la FDA (1991)	54%
Peginterferón alfa-2 <sup>a</sup>	Aprobado por la FDA (2005)	50,8%
Peginterferón alfa-2b	Aprobado por la FDA (2011)	60%
<b>Análogos nucleotídicos</b>		
Lamivudina	Aprobado por la FDA (1998)	66,7%
Adefovir piridoxil	Aprobado por la FDA (2002)	34,1%
Entecavir	Aprobado por la FDA (2005)	34,9%
Telbivudina	Aprobado por la FDA (2006)	23,8%
Tenofovir	Aprobado por la FDA (2008)	48,4%

Fuente: Abbas, Isakov, Khan, Lim, Locarnini, Ono, LeMair. (2015). “Guía Mundial de la Organización Mundial de Gastroenterología”

**Tabla 10. Dosis y efectos secundarios de medicamentos para Hepatitis B.**

Agente	Dosis	Efectos Secundarios
Interferón alfa 2 <sup>a</sup>	2-5 ml. SC. 3 veces/semana	Disfunción hepática, depresión medular, infecciones, ideas suicidas, efectos oftalmológicos, hiperglicemia.
Interferón alfa 2b	5-10 ml. 3V/semana	Gripe, fiebre, fatiga, cefalea, mialgia, escalofríos, alopecia, anorexia, depresión, náuseas.
Interferón pegilado alfa 2a	150 ug/semana	Problemas mentales, del sistema inmunitario, corazón, pulmones e hígado.
Lamivudina	100 mg/día	Cefalea, fatiga, malestar estomacal, granulocitopenia, miopatía.
Telbivudina	500 mg/día	Miositis clínica.
Entecavir	0.5 mg/día. 1 mg/día para pacientes con resistencia a Lamivudina.	Acidosis láctica.
Adenofovir piridoxil	10 mg/día	Aumento de la creatinina, debilidad.
Tenofovir	300 mg/día	Elevación de las enzimas hepáticas, bilirrubinas y la lipasa; disminución de la densidad mineral ósea, acidosis láctica y hepatomegalia.

Fuente: Calderón. (2015). “Diseño de una herramienta pedagógica para la enseñanza de los remedios más usados en niños con Hepatitis Viral”

### Hepatitis C

La hepatitis C es una enfermedad del hígado causada por el virus de la hepatitis C (VHC); este microorganismo puede causar hepatitis tanto aguda como crónica, la gravedad de la patología varía entre una dolencia leve y de poca duración hasta una enfermedad grave de por vida. Se estima que hay en el mundo 71 millones de personas con la infección y un número considerable de estas desarrollarán cirrosis o cáncer de hígado; se considera que cada año mueren unas 399 000 personas debido a estas patologías (Organización Mundial de la Salud , 2019).

El VHC exhibe un grado extraordinariamente alto de diversidad genética, aún más que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), haciendo que el desarrollo de vacunas y terapias

farmacológicas pangenotípicas sea todo un desafío. Actualmente, la duración del tratamiento, las tasas de RVS y la necesidad de Interferón y Ribavirina concomitantes con las nuevas terapias AAD siguen dependiendo del genotipo de VHC (Messina et al, 2014).

El VHC se clasifica en siete genotipos reconocidos (1-7) sobre la base de secuencia de genomas virales completos; cada uno de estos difieren en un 30 a 35% su secuencia de nucleótidos. Dentro de cada genotipo, el VHC se clasifica además en 67 subtipos. Los subtipos difieren en menos de un 15% los sitios de nucleótidos (Messina et al, 2014).

La distribución de cada uno de los genotipos del VHC es muy variada; el genotipo 1 se encuentra principalmente en Norteamérica, Sudamérica, Europa, Australia y en partes de Asia. Por otra parte, el genotipo 2 ocurre en la mayoría de los países desarrollados, pero es mucho menos común que el genotipo 1. El genotipo 3 es común en el sudeste asiático; el genotipo 4 se encuentra principalmente en el Medio Oriente, Egipto y en África central. El genotipo 5 se encuentra distribuido alrededor del mundo, pero representa un pequeño número de individuos infectados, y los genotipos 6 y 7 ocurren en Asia principalmente (International Association of Providers of Aids Care, 2014).

**Tabla 11. Distribución geográfica de los genotipos de Hepatitis C.**

Genotipo	Distribución
1	Mundial, USA, Europa, Colombia
2	Mediterráneo
3	Mediterráneo, Indonesia
4	Egipto
5 y 6	Islas del pacífico, Australia, India
7	Canadá, Bélgica, Asia central

**Fuente: Ortega, Moscote, Diago. (2014). “Tratamiento acortado a 16 semanas en paciente con infección por genotipo 2 del virus de hepatitis C. Reporte de un caso y revisión de la literatura”**

Es importante tener en cuenta que el genotipo más prevalente (genotipo 1) debería ser tratado con regímenes de AAD sin interferón con tasas de erradicación viral de más de un 90%. Sin embargo, el genotipo 3, que representa aproximadamente el 22% de las infecciones globales, no es susceptible a los inhibidores de la proteasa, y también es escasamente susceptible que otros genotipos al Sofosbuvir, la terapia AAD de segunda generación más avanzada actualmente (Messina et al, 2014).

La infección por el VHC se diagnostica en dos etapas. Primeramente, hay que detectar de anticuerpos anti-VHC con una prueba serológica revela la infección. Seguidamente, si se detectan los anticuerpos anti-VHC se requiere de una prueba que detecte el ácido ribonucleico (ARN) del virus. Ello es así porque un 30% de las personas infectadas por el VHC eliminan espontáneamente la infección gracias a una fuerte respuesta inmunitaria, sin necesidad de tratamiento, sin embargo, aunque ya no estén infectadas seguirán dando positivo para los anticuerpos anti-VHC (Organización Mundial de la Salud , 2019).

El diagnóstico precoz puede prevenir problemas de salud derivados de la infección, y también la transmisión del virus. También se recomienda que la prueba serológica para la detección del ARN viral se realice con frecuencia en personas que están en constante exposición a pacientes infectados, de igual manera, mantener en constante observación a personas inmunocomprometidas debido a que estos presentan mayor riesgo de contraer la infección viral (American Association for the Liver Diseases, 2018).

Actualmente no existe ninguna inmunización ante esta enfermedad, las primeras vacunas profilácticas de células T que apuntan a prevenir la infección persistente por el VHC se encuentran en pruebas de fase II. Como no se cuenta con ninguna vacuna eficaz contra la hepatitis C, la prevención depende de la reducción del riesgo de exposición al virus en el entorno sanitario y en los grupos de población de alto riesgo (Organización Mundial de la Salud , 2019).

La cura de la hepatitis C por medio de tratamiento se puede lograr en casi todos los pacientes infectados y se refleja en una respuesta virológica sostenida (RVS). Esta se define “como la ausencia continua de ARN del virus de la hepatitis C detectable durante 12 o más semanas después de la finalización de la terapia” (American Association for the Liver Diseases, 2018). Una RVS se asocia con una disminución considerable en las probabilidades de contraer cáncer hepático.

El tratamiento del VHC está compuesto de etapas. Inicialmente los regímenes aprobados contienen Peginterferón (PEG-IFN) y Ribavirina (RBV) más medicamentos antivirales de acción directa (AAD), sin embargo cuando se trata de pacientes que no han recibido ningún tipo de medicamento, este esquema ha sido reemplazado por la terapia con solo AAD (American Association for the Liver Diseases, 2018).

Se recomienda tratar a todas las personas mayores de 12 años diagnosticadas con infección por el virus de la hepatitis C, independientemente de la evolución de la enfermedad. El tratamiento con AAD pangenotípicos se debe aplicar en toda persona de más de 18 años con infección crónica por el VHC. En menores de 12 años con infección crónica por el VHC, se recomienda aplazar el tratamiento hasta que cumplan 12 años y abandonar los tratamientos basados en el interferón (Organización Mundial de la Salud , 2019).

**Tabla 12. Duración de tratamiento con AAD según genotipo y experiencia o no a terapias previas.**

Genotipo	Tratamiento previo	Sof/Vel	Gle/Pib	Ldv/Sof	Ebr/Gzr
1	No tratado previamente	12 semanas	8 semanas	8 – 12 semanas	12 semanas
	Experimentados a Inf	12 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas
2	No tratado previamente	12 semanas	8 semanas	No	No
	Experimentados a Inf	12 semanas	8 semanas	No	No
3	No tratado previamente	12 semanas	8 – 12 semanas	No	No
	Experimentados a Inf	12 semanas	8 – 12 semanas	No	No
4	No tratado previamente	12 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas
	Experimentados a Inf	12 semanas	8 semanas	12 semanas	No
5	No tratado previamente	12 semanas	8 semanas	12 semanas	No
	Experimentados a Inf	12 semanas	8 semanas	12 semanas	No
6	No tratado previamente	12 semanas	8 semanas	12 semanas	No
	Experimentados a Inf	12 semanas	8 semanas	12 semanas	No

Sof: Sofosbuvir, Vel: Velpatasvir, Gle: Glecaprevir, Pib: Pibrentasvir, Ldv: Ledipasvir, Ebr: Elbasvir, Gzr: Grazoprevir.

**Fuente: Turnes. (2018). “Guía AEEH de tratamiento de la Hepatitis C”**

El tratamiento farmacológico para el VHC también se puede emplear para reducir la capacidad de transmisión del patógeno, se recomienda en personas con alto riesgo de transmisión

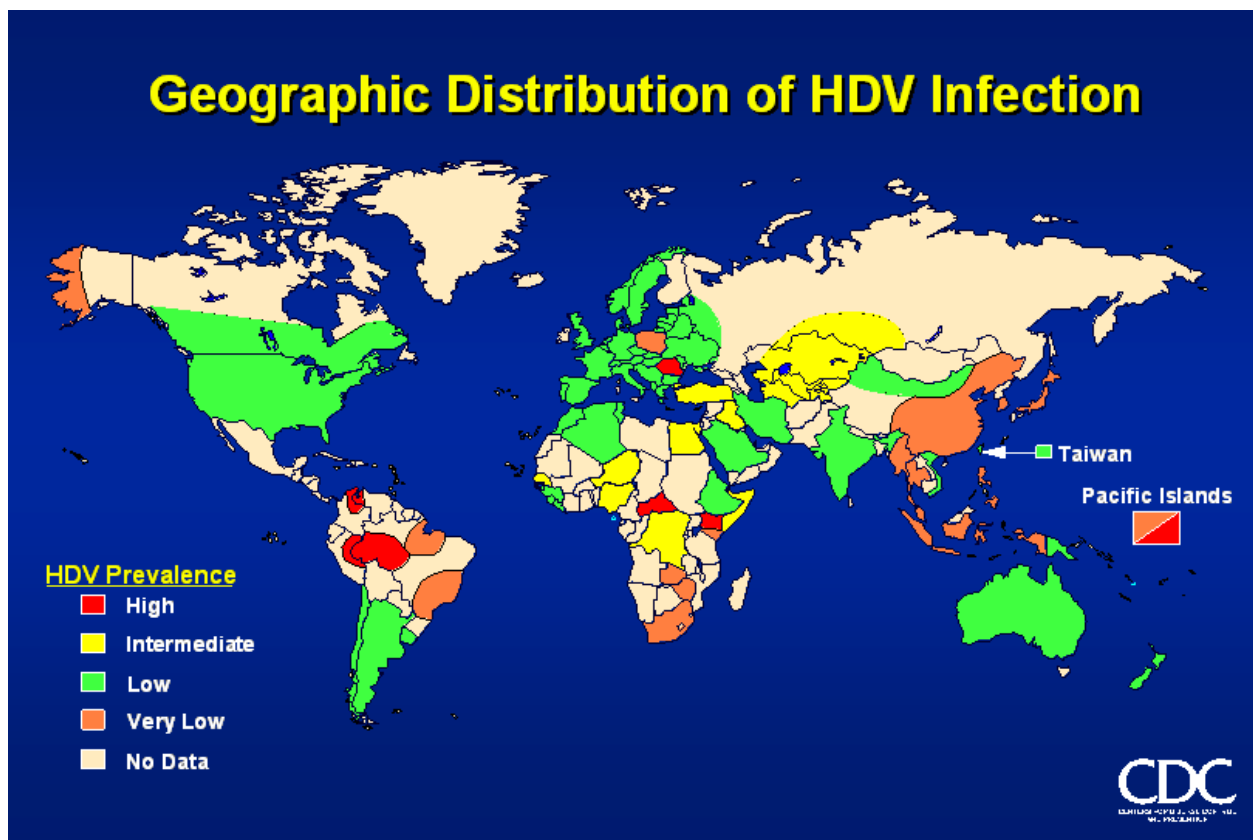
como lo son los usuarios de drogas inyectables, mujeres en edad fértil que quieran quedar embarazadas, trabajadores en salud infectados que están en constante contacto con personas y hombres homosexuales con prácticas sexuales de alto riesgo (American Association for the Liver Diseases, 2018).

### **Hepatitis D**

El descubrimiento del virus de la hepatitis D (VHD) surgió inesperadamente; los estudios mostraron que el antígeno delta era distinto al de otras especies conocidas del VHB, pero estaba asociado con la infección por VHB porque el HBsAg también estaba presente en la sangre de todos los pacientes con esta indefinida enfermedad. Años más tarde gracias a una exhaustiva investigación se demostró que el delta no era un antígeno del VHB, sino un nuevo y único virus ARN (Rizzetto, 2015).

Este tipo de infección viral es catalogada por muchos médicos y farmacéutas como un apéndice de la hepatitis B debido a su mecanismo patológico. Además de esto, en comparación a la hepatitis B o C, afecta a pocas personas distribuidas a lo largo del mundo, principalmente en América del sur, África y en menor proporción Europa. Debido a esto, es una enfermedad poco estudiada, sin protocolos ni respuesta terapéutica para dicha enfermedad (Hepatitis2000, 2013).

**Figura 4. Distribución geográfica del VHD.**



**Fuente: Hepatitis2000. (2013). “La hepatitis viral Delta, una hepatitis huérfana”**

Este es un patógeno ARN que requiere que el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) esté presente en el huésped para así tener la capacidad de replicarse; por esta razón el único grupo susceptible son los pacientes con infección por VHB. Este microorganismo se contagia de igual manera que el VHB, vía parenteral; sin embargo a diferencia del VHB, la transmisión vertical de la madre al hijo, la promiscuidad homosexual o la exposición nosocomial parecen no favorecer la transmisión del VHD (Organización Mundial de la Salud, 2019).

La hepatitis D es considerada la forma más grave de hepatitis viral en humanos, acelerando la progresión a padecimientos como la cirrosis y cáncer hepatocelular, provocando una descompensación temprana de la función hepática en comparación con la mono infección por VHB. Sin embargo, se considera que la gravedad de la enfermedad puede variar, posiblemente relacionada con diferentes genotipos de HDV (Rizzetto, 2015).

Actualmente no existe vacuna que actúe específicamente ante este virus, pero debido a su mecanismo patológico, con la vacuna ante el VHB se puede prevenir esta infección. Por otra parte, el único fármaco aprobado para el tratamiento del virus de la hepatitis D es el interferón alfa pegilado, este se recomienda por 1 año para poder obtener un resultado óptimo, sin embargo, las tasas de éxito terapéutico para esta enfermedad son generalmente baja; además, se recomienda no ingerir alcohol ni otras sustancias hepatotóxicas debido a que pueden agravar la lesión hepática (Rutherford, 2017).

### **Hepatitis E**

Gracias a estudios realizados al virus de la hepatitis A se descubrió una nueva forma de hepatitis viral de transmisión entérica, el virus de la hepatitis E (VHE). Este virus presenta al menos cuatro genotipos distintos los cuáles, 1 y 2 tienen la capacidad de afectar al humano mientras que 3 y 4 se han detectado en animales como cerdos y ciervos, sin embargo no produce ningún tipo de patología en estos (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Para los genotipos 1 y 2 el modo de transmisión es vía fecal-oral y generalmente por medio de alimentos o agua contaminada. En cuanto al contagio por los genotipos 3 y 4 se da zoonóticamente desde reservorios animales, normalmente al comer carne poco cocida o cruda. Cabe destacar que los reportes de infección por los genotipos 3 y 4 son escasos, sin embargo han venido en aumento conforme se mejoran las técnicas de diagnóstico y detección de virus específicamente (Kamar, Dalton, Abravanel, & Izopet, 2014).

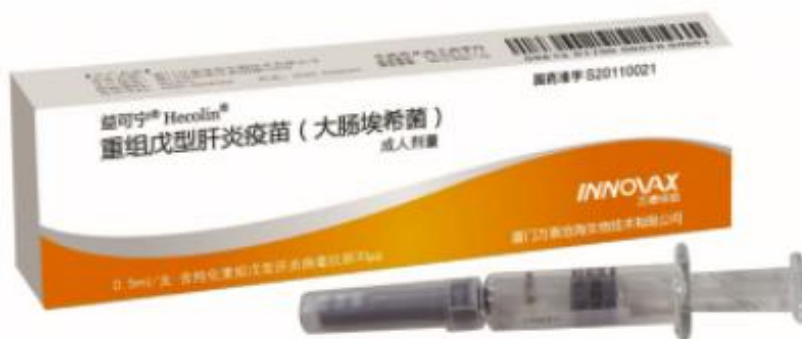
El virus de la hepatitis E tiene un periodo de incubación de 2 a 6 semanas. En la mayoría de casos de infección por este patógeno se desarrolla una enfermedad autolimitada con duración de unas pocas semanas, desarrollando síntomas como fiebre y náuseas seguidas de dolor abdominal, vómitos, anorexia, malestar general y hepatomegalia. La ictericia se desarrolla en un 75% de los pacientes afectados (Kamar, Dalton, Abravanel, & Izopet, 2014).

La infección por VHE se puede diagnosticar detectando anticuerpos séricos anti-HEV o realizando la determinación del genoma del virus en la sangre u otros fluidos corporales. La presencia de anti-HEV IgM es un marcador de infección aguda. No hay pruebas serológicas específicas de genotipo (Kamar, Dalton, Abravanel, & Izopet, 2014).

Actualmente no se cuenta con ningún tipo de tratamiento farmacológico para combatir esta enfermedad. Como en cualquier patología hepática, se aconseja no ingerir alcohol ni ningún tipo de sustancia hepatotóxica debido a que pueden agravar la lesión hepática provocada por el virus. La Ribavirina sigue siendo objeto de estudio en la terapia para esta patología (Rutherford, 2019).

Para prevenir esta enfermedad recientemente se ha desarrollado una vacuna en China, siendo bien tolerada y dando buenos resultados en la inmunización contra el VHE, aunque todavía no está disponible en otros países. Por otro lado, se está fabricando otra vacuna, esta se encuentra en estudios de fase II siendo bien tolerada y altamente inmunogénica, con una eficacia contra la infección por el VHE del 95,5% (Kamar, Dalton, Abravanel, & Izopet, 2014).

**Figura 5. Vacuna contra VHE. Hecolin®**



**Fuente: Hepatitis2000. (2013). “La hepatitis viral Delta, una hepatitis huérfana”**

Otra medida de prevención ante esta patología es la correcta cocción de la carne proveniente de cerdos, ciervos y mariscos debido a que los reportes por esta vía de contagio han venido en aumento. Además se aconseja una higiene adecuada, el lavado correcto de alimentos que se ingieren crudos y el correcto saneamiento del agua para reducir la transmisión vía fecal-oral (Rutherford, 2019).

### Hepatitis inducida por fármacos

Esta patología puede desencadenarse no sólo a partir de productos farmacéuticos sino también herbales, homeopáticos y suplementos dietéticos, utilizados o no en dosis terapéuticas, siendo responsables de aproximadamente 15% de consultas y hospitalizaciones por ictericia, hepatitis aguda o crónica; en la población adulta, por encima de los 50 años (López, 2014).

El hígado, al ser el primer órgano en contacto con las sustancias ingeridas está propenso a lesionarse; el daño producido puede ocurrir por una sobredosificación o un largo tiempo de exposición al fármaco, también por el metabolismo hepático sobre la molécula o hipersensibilidad a la misma, además de interacciones entre medicamentos desencadenando procesos necroinflamatorios, colestásicos, vasculares, y tumorales (Cano, Cifuentes, & Amariles, 2017).

El medicamento de origen farmacéutico al que más se le atribuyen casos de hepatitis son los antibióticos siendo responsables de un 27-46%, seguidos por medicamentos para enfermedades del sistema nervioso central con un 13-17% de los casos, antiinflamatorios no esteroideos de 5-17% y por último los productos herbales con un 9% (López, 2014).

**Tabla 13. Lesiones producidas por distintos medicamentos.**

Tipo de lesión	Medicamento
Necrosis masiva	Fenitoína, halotano, isoniazida.
Esteatosis	Ácido acetilsalicílico, alcohol, amiodarona, ácido valproico, calcio, cocaína, piroxicam, tetraciclinas IV, AINEs, corticoesteroides, linezolid, metotrexate, metoprolol, mercurio, minoxiclina, nifedipino.
Colestasis	Anticonceptivos orales, azatioprina, anabólicos, esteroides, estrógenos, metimazol, mercaptopurina.

Fuente: López. (2014).” Aspectos morfológicos de la enfermedad hepática inducida por drogas”

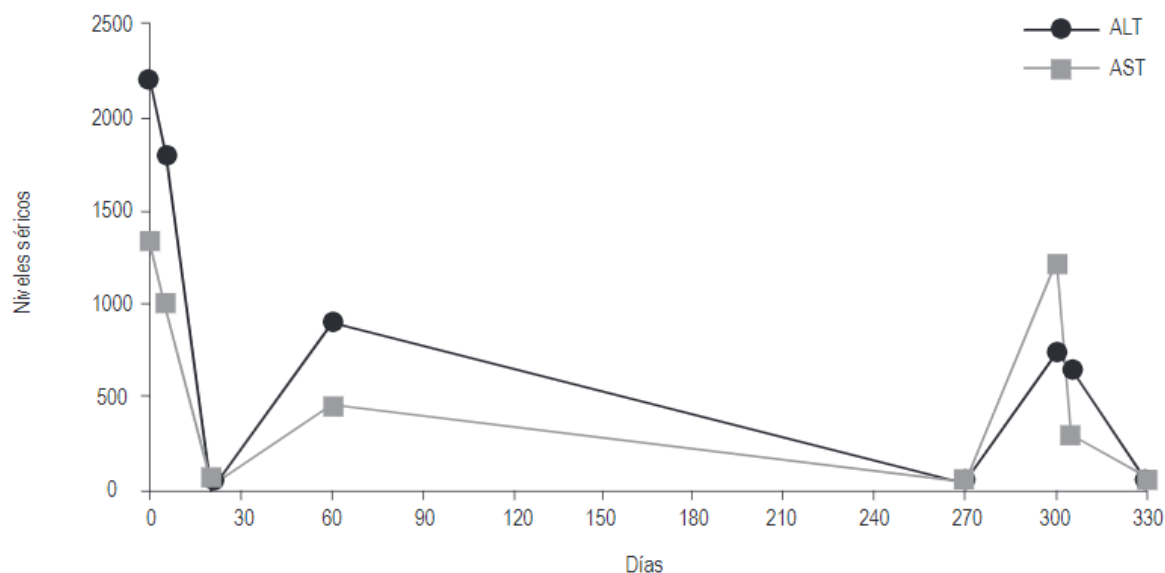
Hay factores que pueden aumentar el riesgo de presentar este tipo de hepatopatía como lo son genéticos, la edad siendo más susceptibles adultos que jóvenes y niños, el sexo al ser más afectado el género femenino que el masculino, el estado nutricional, la exposición a otros fármacos o la existencia de una enfermedad hepática base (Narciso, Delziovo, Benthien, Cacesse, & Lucca, 2018).

Cuando se desarrolla hepatitis a causa de medicamentos se manifiestan síntomas similares a los producidos por otros tipos de hepatitis imitando el patrón de daño hepático; puede ser la única

manifestación clínica del efecto adverso de una droga o estar acompañado de manifestaciones sistémicas o de otros órganos, e incluso puede llegar a ser fatal (López, 2014).

La hepatitis inducida por fármacos generalmente se resuelve con sólo retirar la terapia medicamentosa que le esté generando el daño, tardando semanas e incluso meses en recuperar por completo la función hepática normal disminuyendo rápidamente niveles de aminotransferasas y rara vez persiste cuando se realiza la retirada del medicamento (Narciso, Delziovo, Benthien, Cacesse, & Lucca, 2018).

**Figura 6. Evolución de aminotransferasas luego de retirar el medicamento y volverlo a administrar 10 meses después.**



**Fuente: Narciso, Delziovo, Benthien, Cacesse, Lucca. (2018). "Hepatitis aguda recurrente inducida por albendazol"**

### **Antivirales de acción directa para el VHC**

En países desarrollados los AAD actualmente son muy utilizados y validados, respaldados con guías internacionales que dan su uso en la terapia de diversas enfermedades. En Chile, a partir del año 2015 se han empleado como primera línea en el tratamiento de la hepatitis C debido a la alta tasa de curación, simple administración y con pocos efectos adversos (Vargas et al, 2017).

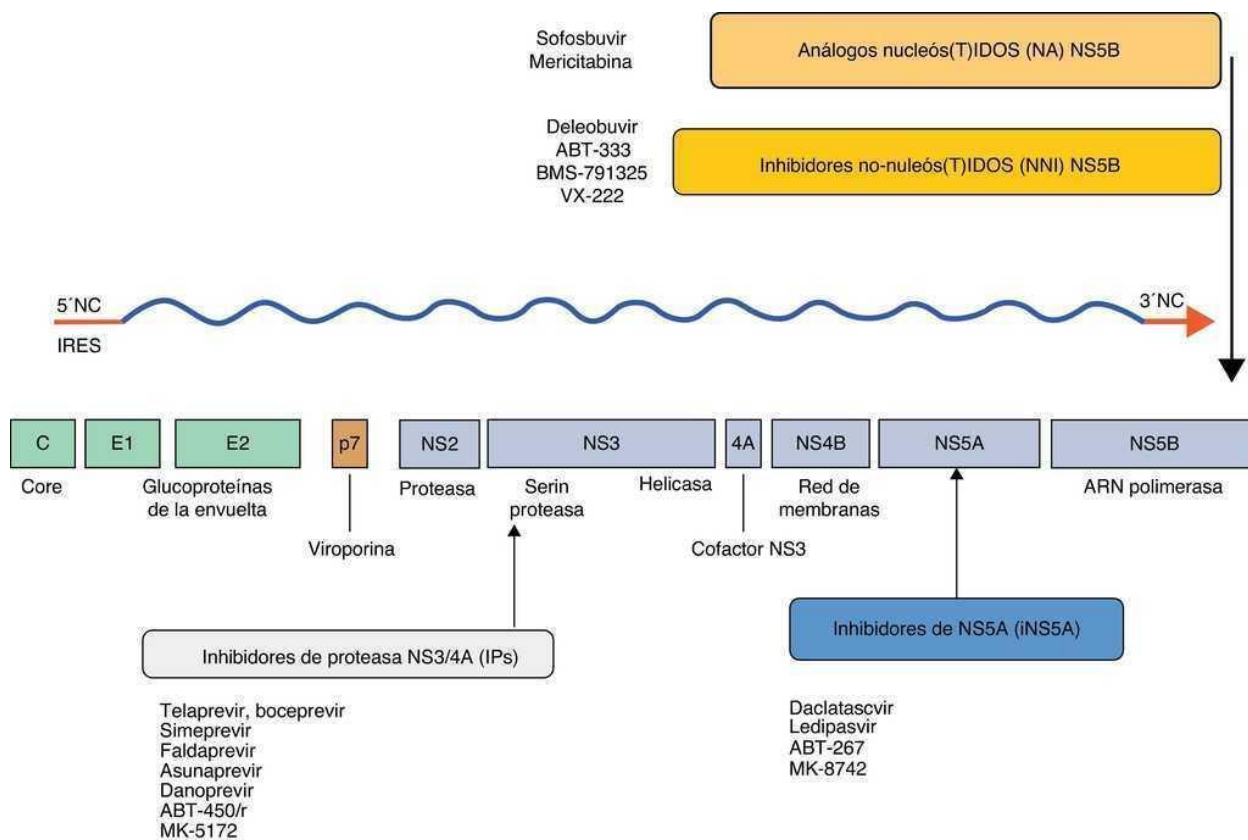
Los primeros AAD se aprobaron en el 2011 en la FDA y en la EMA como tratamiento de pacientes infectados con VHC genotipo 1 son Boceprevir y Telaprevir, actúan como inhibidores de la proteasa mejorando la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) hasta en un 75%. Sin

embargo, este tipo de medicamentos requieren de la combinación con interferón pegilado  $\alpha$  (PEG-INF) y Ribavirina (RBV). Con este tratamiento triple las tasas de curación de pacientes infectados son de un 70-80%, sin embargo esta terapia no sirve para otros genotipos del virus (Salvatierra, 2014).

Muchos AAD son metabolizados en el citocromo p450 al igual que otros medicamentos de uso común, produciendo alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los mismos. Ejemplo de esto son las terapias hormonales anticonceptivas las cuales podrían no ser tan efectivas en las mujeres que requieren de una terapia que emplee este tipo de medicamentos; de igual forma el efecto de las estatinas y de los antidepresivos podría verse reducido poniendo en peligro la salud del paciente (Sidney & Fried, 2014).

Existe diferentes dianas en el ciclo de vida del VHC para dirigir ahí la acción de un antiviral. Las enzimas virales más empleadas son la proteasa NS3/4A encargada de formar el complejo replicasa viral, y la ARN polimerasa NS5B necesaria para la replicación del virus. Este tipo de medicamentos han demostrado alta eficacia antiviral in vitro e in vivo. Por otra parte, se están estudiando fármacos que actúan inhibiendo proteínas del huésped necesarias por el VHC para realizar su replicación (Salvatierra, 2014).

**Figura 7. Diferentes sitios de acción de los antivirales de acción directa.**



Gastroenterol Hepatol. 2014;37:311-21

**Fuente: Lens, Alfaro. (2014). "Perspectivas futuras del tratamiento de la hepatitis C, ¿sin interferón y sin ribavirina?"**

La proteasa NS3/4A es de vital importancia para el VHC ya que tiene doble función en el proceso de replicación del ARN, esta se encarga del procesamiento de la poliproteína y la modificación del entorno intracelular para así limitar la respuesta inmune mediada por INF en el huésped infectado. Los fármacos que basan su acción en esta diana presentan excepcional actividad antiviral in vitro e in vivo (Matias et al, 2015).

Los fármacos que actúan en la ARN polimerasa NS5B se dividen en 2 subgrupos en función a la estructura química y mecanismo de acción. Se encuentran los análogos de nucleótidos, que actúan como terminadores de cadena del ARN viral, el Sofosbuvir fue el primer fármaco de esta familia aprobado por la FDA. Este medicamento se utiliza en combinación con RVB como tratamiento para el VHC del genotipo 2 y 3 mientras que para pacientes con VHC del genotipo 1, se debe emplear en combinación con PEG-INF/RVB (Salvatierra, 2014).

Por otra parte, los inhibidores no nucleosídicos es otro subgrupo de los medicamentos que basan su acción en NS5B; actúan bloqueando la enzima de iniciación inhibiendo la elongación del ARN creciente. Estos fármacos se encuentran en fases de desarrollo, entre los más prometedores se encuentran el Dasabuvir el cual se encuentra en fase 3 y el Setrobuvir que se halla en fase 2 de desarrollo clínico (Salvatierra, 2014).

La proteína NS5A es un cofactor de la enzima NS5B requerido para la replicación viral y podría estar relacionado con la resistencia que presenta el VHC ante el interferón (INF). Desempeña funciones indispensables en el ciclo de replicación del ARN viral; en los últimos años, los fármacos que ejercen su acción en esta diana han demostrado alta eficacia in vitro e in vivo y cuentan con baja barrera genética ante la resistencia por el VHC. En general, los fármacos pertenecientes a esta familia presentan efectos sinérgicos al implementar terapias combinadas con PEG-INF, inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la polimerasa NS5B (Patiño, Salvatierra, González, & López, 2016).

Cabe mencionar que cuando los AAD se emplean en combinación con ellos mismos, la terapia para el virus de la hepatitis C no tendrá necesidad de la administración de interferón, sin disminuir la eficacia que presenta la terapia convencional, abaratando así los costos de la medicación, como también los efectos indeseables que se presentan por la utilización de este tipo de fármacos (Messina et al, 2014).

Actualmente, hay disponibles medicamentos que combina varios AAD con mecanismos de acción diferentes, lo que los convierte en medicamentos pangenotípicos (eficaces frente a dos o más genotipos del VHC). Entre estos se encuentra la patente Harvoni® el cual combina Sofosbuvir, un análogo nucleosídico inhibidor de NS5B y Ledipasvir que su objetivo es la proteína NS5A. Esta unión hace que este medicamento se pueda implementar en pacientes con VHC genotipo 1 y 4 (Asociación Catalana de Pacientes Hepáticos, 2018).

**Figura 8. Presentación comercial Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir)**



**Fuente: Gador. (2017). “Harvoni®”**

Otra combinación con Sofosbuvir es Epclusa® que lo une con Velpatasvir el cuál actúa en la proteína NS5A haciendo que sea eficaz para cualquier genotipo del VHC, además de que presenta una barrera genética a la resistencia por parte del virus. La dosis que se recomienda para este medicamento es de un comprimido una vez al día durante 12 semanas indistintamente del genotipo que sea tratado (European Medicines Agency, 2018).

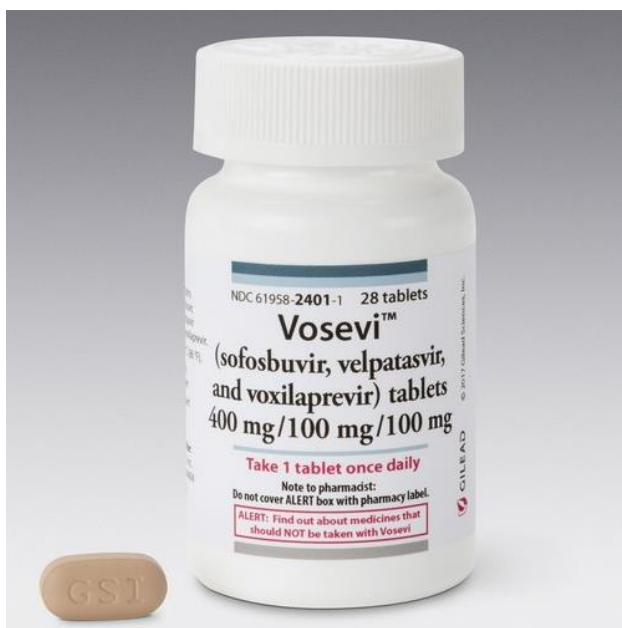
**Figura 9. Presentación comercial Epclusa (Sofosbuvir/Velpatasvir)**



**Fuente: Sagonowsky. (2016). “Gilead notches FDA approval for first all-genotype hep C med, Epclusa”**

Por otra parte, Vosevi® combina Sofosbuvir, Velpatasvir y Voxilaprevir, este último actúa inhibiendo la proteasa NS3/4A viral. Es muy eficaz en pacientes que no responden a terapias orales presentando tasas de RVS de hasta un 98% frente a cualquier genotipo del VHC. Se administra una vez al día durante 12 semanas sin necesidad de Ribavirina (European Medicines Agency, 2018).

**Figura 10. Presentación comercial Vosevi (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir)**



**Fuente:** CNW Group/Gilead Sciences, Inc. (2017). “Gilead Receives Approval in Canada for VOSEVI™ (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) for Re-treatment of Certain Patients with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection”

Zapatier® une Elbasvir, un inhibidor de la proteína NS5A del VHC y Grazoprevir el cuál ejerce su acción en la proteasa NS3/4A dando como resultado un medicamento que actúa frente a los genotipos 1 y 4 en adultos. Este medicamento se utiliza con RBV durante 12 – 16 semanas como terapia para pacientes con VHC genotipo 1a y 4; o como monoterapia durante 12 semanas para el genotipo 1b (Asociación Catalana de Pacientes Hepáticos, 2018).

**Figura 11. Presentación comercial Zapatier (Elbasvir/Grazoprevir)**



**Fuente: Palmer. (2016). “Merck's EU launch of Zapatier faces delay from contractor's run-in with regulators”**

Además, la patente Maviret® combina los principios activos Glecaprevir que actúa en la proteasa NS3/4A y Pibrentasvir, un inhibidor del complejo de replicación NS5A. Estudios demuestran tasas de RVS de hasta 98% en pacientes con VHC genotipo 1 y de un 93% para el genotipo 3 haciendo esta una muy buena opción para pacientes con este tipo de infección. Se administra una vez al día durante 8 - 12 semanas (Asociación Catalana de Pacientes Hepáticos, 2018).

**Figura 12. Presentación comercial Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir)**



**Fuente: PMFarma. (2018). “Maviret (AbbVie) es eficaz en tratamiento de la infección crónica por hepatitis C”**

Para la elección del AAD más apropiado para cada paciente, hay que tomar en cuenta las interacciones medicamentosas que estos pueden desarrollar, tal es el caso de la terapia con

Ledipasvir / Sofosbuvir ya que estos tienen una interacción potencial con los inhibidores de la bomba de protones. De igual manera, la administración de paritaprevir / ritonavir / ombitasvir / dasabuvir tiene una interacción sustancial con el salmeterol y otros medicamentos que interactúan con el citocromo P450 (American Association for the Liver Diseases, 2018).

Además, se debe tomar en cuenta que Ledipasvir aumenta los niveles de Tenofovir potenciando su efecto, este AAD debe evitarse en aquellos pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min. Por otra parte, el Simeprevir se debe administrar con medicamentos que no tengan interacciones con este AAD tales como Entecavir, Lamivudina y Abacavir (American Association for the Liver Diseases, 2018).

En cuanto a los efectos secundarios a causa de este tipo de medicamentos cabe aclarar que no son incapacitantes y no requieren de la suspensión de tratamiento para la persona a la que se le administre terapia con antivirales de acción directa; el de mayor importancia es el deterioro de la función renal, pero este se da sólo en sujetos con hemodiálisis. A parte de esto, el más frecuente es la astenia seguido de prurito (Abad, y otros, 2017).

**Tabla 14. Efectos adversos de terapia con AAD.**

Efecto adverso	Cantidad de casos	Porcentaje
Astenia	18	62%
Prurito	12	41,3%
Hipo/hipertensión	4	13,8%
Calambres/dolor muscular	15	51,7%
Insomnio	8	27,6%
Náuseas/vómitos	5	17,2%

**Fuente: Abad, Vega, Rincón, Hernández, Mérida, Macías. (2017). “Eficacia de los antivirales de acción directa en la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis”**

Los AAD están contraindicados en poblaciones coinfectados con VIH/VHC o VHB/VHC ya que debe considerarse la interacción que puede ocurrir con muchos de los medicamentos utilizados como terapia para estas enfermedades. Sin embargo, se debe considerar el riesgo beneficio en este tipo de pacientes debido a que por lo general solo se requiere de 6 meses de tratamiento para alcanzar tasas de RVS ante el VHC de hasta 70%, siendo una gran herramienta para la salud pública reduciendo la carga de pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular (Sidney & Fried, 2014).

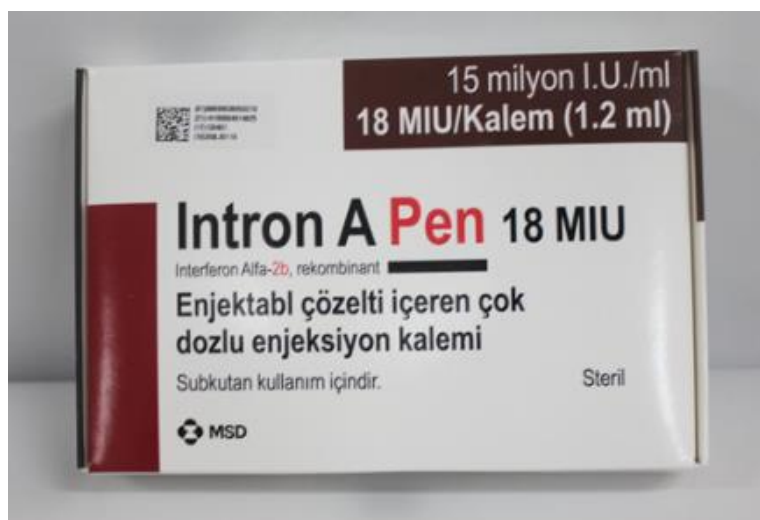
El virus de la hepatitis C (VHC) y el VHB comparten un modo de transmisión similar, por esta razón, la infección dual por estos virus es común en regiones con una alta prevalencia del VHB, provocando fibrosis hepática más grave y aumentando el riesgo de carcinoma hepatocelular en comparación con los pacientes que presentan únicamente una de las dos viremias. Esta patología recientemente era tratada con medicamentos que actuaban como interferón pero se ha cambiado a antivirales de acción directa debido a la mayor tasa de respuesta virológica y una mayor tolerabilidad de la terapia (Jiang, Zhong, Li, & Li, 2018).

### **Terapia convencional para el virus de la hepatitis C**

El interferón pegilado alfa (PEG-INF) es el interferón más comúnmente utilizado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. Este fármaco está compuesto por células del sistema inmune como glóbulos blancos; su actividad se basa en la interferencia de la multiplicación de células extrañas al organismo del huésped. Estos medicamentos son utilizados en combinación de otros fármacos como Ribavirina ya que no tienen buena eficacia como monoterapia y provoca escasez de células sanguíneas resultando en anemia y trombocitopenia; la aparición de síntomas como fiebre, fatiga, dolores musculares y de cabeza es muy frecuente, por esta razón cerca del 15% de los pacientes abandonan la monoterapia con este tipo de medicamentos (International association of providers of AIDS care, 2014).

Existen diversos tipos de interferones, el Interferón  $\alpha$ -2b (INF $\alpha$ -2b), bajo la patente Intron-A®, es un medicamento aprobado por la FDA como una proteína terapéutica que se puede usar para tratar algunos tipos de cáncer e infecciones, ya sea en monoterapia o en combinación con otros medicamentos contra el cáncer. Este fármaco presenta propiedades antiproliferativas por medio de la inhibición del crecimiento celular del cáncer mediante el bloqueo del ciclo celular. Además, activa células inmunes, como las células T y las células asesinas naturales, la inhibición de la vascularización (antiangiogénesis) y la inducción de citosinas. Este tipo de interferón es empleado en el tratamiento del VHC y el VHB, leucemia, sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin (Asmana, 2014).

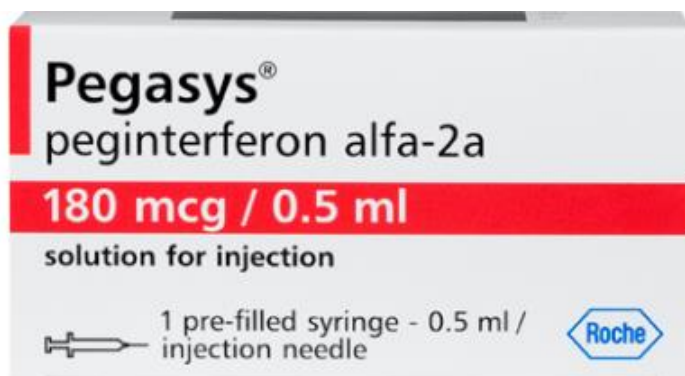
**Figura 13. Presentación comercial Intron-A (Interferón  $\alpha$ -2b)**



**Fuente: Drugs.com. (2019). "Intron-A"**

Por otro lado, el Interferón Pegilado  $\alpha$ -2a (PEG- $\text{INF}\alpha$ -2a) (Pegasys®) es una proteína con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunoreguladora. Estos medicamentos inhiben el crecimiento celular, alteran el estado de diferenciación celular, interfieren con la expresión oncogénica, alteran la expresión del antígeno de superficie, aumentan la actividad fagocítica de los macrófagos y aumentan la citotoxicidad de los linfocitos. Son empleados en el tratamiento del VHB y del VHC (Izumi et al, 2014).

**Figura 14. Presentación comercial Pegasys (Interferón Pegilado  $\alpha$ -2a)**



**Fuente: PMFarma. (2013). “Roche presenta la pluma precargada de 'Pegasys' para las inyecciones de pacientes con hepatitis C y VIH”**

El Interferón Pegilado  $\alpha$ -2b (PEG- $\text{INF}\alpha$ -2b), bajo la patente PEG-Intron®, es un medicamento derivado de  $\text{INF}\alpha$ -2b. Está indicado para el tratamiento solamente del VHC en pacientes adultos que no han recibido ningún otro tipo de terapia, empleándolo en combinación con Ribavirina (RBV); esta terapia doble puede ser aplicada en pacientes con cirrosis y con VIH. Por otro lado, la terapia triple de PEG- $\text{INF}\alpha$ -2b/RBV/Boceprevir está indicado en pacientes adultos con la enfermedad hepática descompensada y que han fracasado con otro tipo de tratamientos (Izumi et al, 2014).

**Figura 15. Presentación comercial Peg-Intron (Interferón Pegilado  $\alpha$ -2b)**



**Fuente: Hepatitis C Online. (2019). “Peginterferón alfa-2b (PegIntron)”**

Este medicamento presenta actividad inhibitoria de la replicación viral en células infectadas por el virus de la hepatitis C, además suprime la proliferación celular de las mismas. La actividad inmunomoduladora la desarrolla por medio del incremento de la actividad fagocítica de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos (Vierling et al, 2014).

Como muchos otros virus, el VHC tiene la capacidad de variar genéticamente su ARN y diferir entre cada subtipo en más de un 30% sobre el genoma del virus completo. La identificación genotípica del VHC es clínicamente importante para establecer dosis adecuadas así como el tiempo de duración del tratamiento, debido a que los genotipos 1 y 4 tienden a mayor resistencia al tratamiento con PEG-INF/Ribavirina que los genotipos 2 y 3 (Salvatierra, 2014).

Las tasas de RVS con la combinación de PEG-IFN/RBV alcanzan tan solo el 50% en pacientes con genotipo 1 y alrededor de un 80% en pacientes con genotipo 2 y 3. Con la aparición de los primeros inhibidores de la proteasa (AAD) se optó por crear una terapia triple que incluya PEG-INF/RBV más un inhibidor de proteasa haciendo este el tratamiento estándar para pacientes con VHC genotipo 1. Con la introducción de este tipo de terapia la RVS aumentó en un 30% para pacientes infectados por primera vez y en un 50% para aquellos previamente tratados (Lens & Alfaro, 2014).

Sin embargo, esta triple terapia representa un mayor riesgo de presentar efectos no deseados, principalmente hematológicos como trombocitopenia e hipoalbuminemia, y un gradiente significativo de la presión portal en pacientes cirróticos y con trasplante hepático. Por esta razón, es de vital importancia individualizar cada paciente para determinar el riesgo que representa el emplear este tipo de terapia farmacológica (Lens & Alfaro, 2014).

### **Terapia actual para el virus de la hepatitis C**

Actualmente se realizan terapias sin interferón donde se combinan AAD de diferente diana farmacológica. Para tratar pacientes con VHC genotipo 1 se combina inhibidores de la proteasa e inhibidores de la polimerasa; en pacientes sin tratamiento previo, la tasa de RVS es de hasta un 100%, mientras que en pacientes que no responden a terapias previas, la tasa de RVS es de un 93%, indicando que la mejor opción para tratar el VHC genotipo 1 es la combinación de Sofosbuvir (inhibidor de la polimerasa) y un segundo AAD. Cabe destacar que al aumentar la terapia de 12 a 24 semanas no hay mejoría en los resultados (Lens & Alfaro, 2014).

Al combinar un inhibidor de la proteasa y un inhibidor de NS5A como Asunaprevir y Declatasvir durante 24 semanas en pacientes que no responden a la terapia con PEG-INF/RBV, la RVS es de un 67%. Se debe mencionar que al adicionar PEG-INF/RBV a la terapia con estos dos AAD la tasa de RVS aumenta a un 100% demostrando que el interferón y la Ribavirina tienen un rol fundamental al tratar pacientes con VHC genotipo 1 (Lens & Alfaro, 2014).

La combinación de Sofosbuvir (inhibidor de la polimerasa) y Declatasvir (inhibidor NS5A) en pacientes con VHC genotipo 1 tratados o no previamente, la tasa de RVS es de 84%. De la misma manera, la infección por VHC genotipo 2 y 3 tratada con estos dos fármacos, la RVS es de 100%. La adición de RBV a este régimen no aumentó la RVS pero se incrementó la incidencia de reacciones adversas como anemia (Lens & Alfaro, 2014).

**Tabla 15. Tratamientos para el VHC libres de interferón.**

AAD	Fármacos	Duración de terapia	Genotipo	Tipo de paciente	RVS
Ip + RBV	Sofosbuvir + RBV	12-24 semanas	1-4	No tratados y tratados sin respuesta	G1: 88% y 11%
					G2: 90% y 100%
					G3: 94% y 67%
					G4: 60% y 100%
Ip + Ip + RBV	Simeprevir + Sofosbuvir + RBV	12-24 semanas	1	Tratados sin respuesta	80-96%
	Faldaprevir + Deleobuvir + RBV	16, 24, 28 semanas	1	No tratados	70-95%
	ABT-450/r + ABT-333 + RBV	12 semanas	1	No tratados y tratados sin respuesta	93% y 47%
Ip + Ip	Simeprevir + Sofosbuvir	12-24 semanas	1	Tratados sin respuesta	96-100%
Ip + iNS5A	Declatasvir + Asunaprevir	24 semanas	1	Tratados sin respuesta	36%
	ABT450/r + ABT-267	12-24 semanas	1	No tratados y tratados sin respuesta	95% y 90%

**Tabla 15. Continuación de Tratamientos para el VHC libres de interferón.**

Ip + iNS5A + RBV	MK5172 + MK-8742 + RBV	12 semanas	1	No tratados	89-100%
Ipol + iNS5A + RBV	Sofosbuvir + Declatasvir + RBV		1, 2 y 3	No tratados	100% (1), 91% (2) y 91% (3)
	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	8-12 semanas	1	No tratados y tratados sin respuesta	95% y 100%
Ip + Ipol + iNS5A	Declatasvir + Asunaprevir + BMS-791325		1	No tratados	92%
Ip + Ipol + iNS5A + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + ABT-333 + RBV		1	No tratados y tratados sin respuesta	90% y 100%

Ip: inhibidor de proteasa; Ipol: inhibidor de polimerasa; iNS5A: inhibidor de NS5A.

**Fuente: Lens, Alfaro. (2014). “Perspectivas futuras del tratamiento de la hepatitis C, ¿sin interferón y sin ribavirina?”**

Con el tratamiento con PEG-INF en combinación con Ribavirina durante 24 – 48 semanas se obtienen tasas de respuesta viral sostenida de aproximadamente 40 – 80%, el desarrollo de nuevos agentes antivirales de acción directa ha cambiado completamente el pronóstico de la infección por el VHC logrando tasas de hasta un 100% sin efectos adversos considerables, sin embargo la principal limitación de la terapia con AAD es el costo (Barrajón, Soler, Lorente, & Pérez, 2016).

A pesar de la alta eficacia que presentan los antivirales de acción directa en monoterapia, muchos esquemas incluyen la Ribavirina en la terapia libre de interferón. El uso de RBV es una herramienta útil en aquellos pacientes difíciles de curar como los pacientes con cirrosis descompensada o infectados por el genotipo 3 y aquellos que no han logrado una RVS después del tratamiento con AAD (Morillas, Masnou, Ardévol, & López, 2017).

En la práctica, debido a que la Ribavirina es barata y bien tolerada cuando se combina con un régimen sin interferón, sigue siendo una herramienta útil para optimizar los resultados de algunos regímenes de tratamiento contra el VHC, sin embargo esta combinación puede ocasionar efectos secundarios característicos de este fármaco relacionados con la disminución de

hemoglobina, a pesar de ello, la anemia ocasionada por este agente generalmente no es grave y se elimina con la disminución de la dosis o la retirada del medicamento (Morillas, Masnou, Ardévol, & López, 2017).

### **Mieloma Múltiple**

El mieloma múltiple es una enfermedad caracterizada por la presencia de células plasmáticas monoclonales con capacidad para producir una paraproteína monoclonal y causar alteraciones clínicas relacionadas con la mala funcionalidad de la médula ósea en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas, aunque también se puede desarrollar asintomática. Esta patología representa, en frecuencia, la segunda neoplasia hematológica solo por detrás del linfoma (Borja, Morán, Correa, & Estrada, 2014).

Esta enfermedad es más frecuente en la población de 69 años en adelante y debido a su evolución espontánea tiene una supervivencia de pocos meses; de ahí la importancia del diagnóstico temprano para así poder administrar el tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida del paciente. Las infecciones urinarias y respiratorias, la insuficiencia renal y el deterioro general son las primeras causas de muerte (Borja, Morán, Correa, & Estrada, 2014).

Este tipo de cáncer, después de haber sido diagnosticado, se procederá a averiguar si el mismo se ha propagado y hasta donde ha llegado a afectar. El estadio de un cáncer describe cuánto cáncer hay en el cuerpo, y ayuda a determinar qué tan grave es el cáncer, así como la mejor manera de tratarlo; además la etapa del cáncer se utiliza para calcular las estadísticas de supervivencia de la persona con mieloma múltiple.

Para determinar la etapa de la enfermedad, se debe basar en los criterios establecidos en el Sistema de Estatificación Internacional Revisado (RISS) los cuales son la cantidad de albúmina en la sangre, cantidad de microglobulina beta-2 en plasma, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y las anomalías genéticas específicas (citogenética) del cáncer, este último se determina a través de pruebas a la médula ósea para observar los cromosomas de las células cancerosas (American Cancer Society, 2018).

**Tabla 16. Etapas del Mieloma Múltiple.**

Etapa	Factores
I	Microglobulina beta-2 sérica < 3.5 mg/L Albúmina > 3.5 g/dL Niveles de LDH normales Los hallazgos citogenéticos se consideran que “no son de alto riesgo”
II	No etapa I o III
III	Microglobulina beta-2 sérica > 5.5 mg/L Niveles de LDH elevados. Los hallazgos citogenéticos se consideran “de alto riesgo”

**Fuente: American Cancer Society. (2018). “Etapas del mieloma multiple”**

La triada característica del mieloma múltiple es plasmocitosis medular, lesiones osteolíticas y un componente monoclonal en el suero o/y orina. El dolor óseo es de carácter mecánico y se localiza generalmente en la columna y parrilla costal, en ocasiones puede producir compresión medular o de los nervios que se originan de la misma. En cuanto a la plasmocitosis medular esta se asocia a un incremento progresivo del componente monoclonal y aparecen masas extramedulares (Pedroza & Zamora, 2015).

El diagnóstico para el mieloma múltiple se basa en la presencia del componente monoclonal, esto se determina por medio de la combinación de la prueba de electroforesis para visualizar las proteínas séricas y la inmunofijación de las mismas con el fin de identificar el tipo de proteínas identificadas. Además se debe presentar infiltración plasmocitaria tisular asociada a lesiones orgánicas, especialmente en forma de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas (Pedroza & Zamora, 2015).

Esta neoplasia puede ser tratada de diferentes maneras. Existen tratamientos locales los cuáles tratan el tumor sin afectar al resto del cuerpo, son más eficaces para los cánceres en etapas más tempranas (cuando no se han propagado), aunque también se pueden utilizar en otras situaciones; entre este tipo de alternativas está la cirugía para cuando existe una compresión de la médula espinal que produce parálisis, una debilidad muscular grave o entumecimiento. Además de este tratamiento local también se cuenta con la radioterapia para el mieloma múltiple (American Cancer Society, 2018).

Esta enfermedad también puede ser abarcada con terapias sistémicas basadas en diferentes esquemas medicamentosos, pueden administrarse por vía oral o directamente en el torrente sanguíneo. Estos tratamientos sistémicos pueden llegar a las células cancerosas en cualquier parte del cuerpo, por esto es la primera opción en personas que presentan la neoplasia altamente propagada. Entre este tipo de terapia está el trasplante de médula ósea, terapia con medicamentos para el MM y también se incluyen los tratamientos de apoyo para sujetos con mieloma múltiple (American Cancer Society, 2018).

Los pacientes con MM asintomático (indolente) pueden estar bien por años sin necesidad de tratamiento. Basándose en cuán anormales son las células plasmáticas y los niveles de inmunoglobulinas en pruebas microbiológicas, algunas personas con MM indolente presentan un alto riesgo de padecer mieloma activo. Cabe mencionar que en un estudio, el tratamiento de este tipo de sujetos con Lenalidomida y Dexametasona antes de que desarrollaran síntomas o problemas, les ayudó a vivir por más tiempo (American Cancer Society, 2018).

Existen diferentes factores involucrados en el pronóstico de esta enfermedad a los cuáles se le debe poner especial atención. El nivel de creatinina en la sangre muestra qué tan sanos están los riñones, cuando los riñones sufren daños debido a la inmunoglobulina monoclonal, se elevan los niveles de creatinina en la sangre, lo que indica un peor pronóstico. Además de esto, las personas de edad más avanzada con MM y sujetos con enfermedades como la diabetes o enfermedades del corazón que no se controlan adecuadamente, tienen supervivencias más cortas (American Cancer Society, 2018).

Los avances en las ciencias de la salud han hecho que el pronóstico de esta enfermedad haya mejorado notablemente tanto en lo que se refiere a la supervivencia de la enfermedad como también en el diagnóstico de la misma para tener una evaluación de valor y así orientar el tratamiento más adecuado para cada paciente. Cabe destacar que es el cáncer con más tasa de supervivencia por encima de otras enfermedades neoplásicas (Borja, Morán, Correa, & Estrada, 2014).

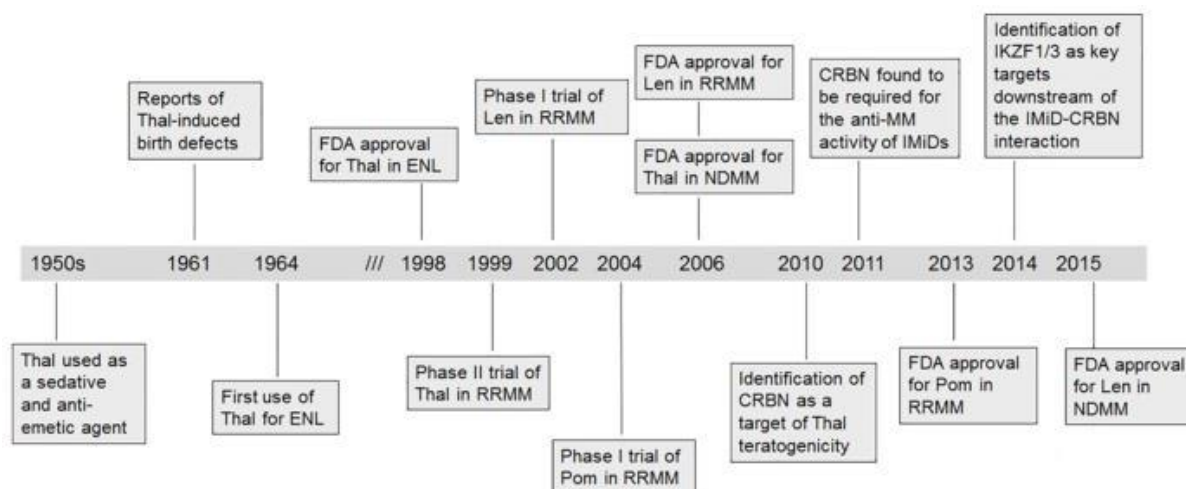
Cabe destacar que existe gran cantidad de personas que tienen mieloma múltiple y eventualmente recaen. La enfermedad recurrente se caracteriza por períodos cada vez más cortos de remisión después de cada terapia de rescate, muchas veces esto se relaciona con fallos

terapéuticos de dichos tratamientos. Existe una necesidad insatisfecha de nuevos tratamientos, en particular para estos sujetos con recaídas recurrentes (Richardson et al, 2014).

### **Inmunomoduladores**

La Talidomida se sintetizó en la década de 1950 y se observó que "era no tóxico" para los ratones y, como consecuencia, también se pensaba lo mismo para los humanos. Su primer uso en la clínica se dio en Europa y Canadá, se utilizó principalmente como ayuda para dormir y como antiemético durante el embarazo, no era medicamento de venta bajo receta médica. Su uso no fue aprobado por la FDA por preocupaciones sobre la seguridad del medicamento y en 1961, se observó un marcado aumento en la aparición de bebés nacidos con focomelia, con ausencia del esófago, duodeno y ano, con anomalías cardíacas y aplasia de la vesícula biliar y del apéndice provenientes de mujeres que habían ingerido este medicamento en el periodo de gestación (Holstein & McCarthy, 2017).

**Figura 16. Desarrollo de los IMiDs.**

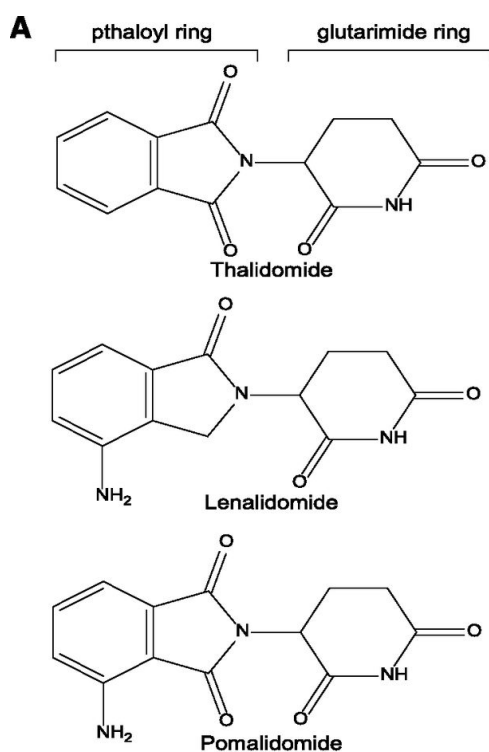


Thal: Talidomida, ENL: eritema nodoso leproso, RRMM: mieloma múltiple recidivante / refractario, Pom: Pomalidomida, Len: Lenalidomida, NDMM: mieloma múltiple recién diagnosticado, CRBN: Cereblón.

**Fuente: Holstein, McCarthy. (2017). "Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience"**

Los medicamentos inmunomoduladores (IMiDs) son moléculas derivadas de la Talidomida, este es un medicamento que en la actualidad es utilizado como tratamiento de eritema nodoso leproso y mieloma múltiple ya que presenta buenas propiedades antiangiogénicas, inmunomoduladoras, inhibe la producción de factor de necrosis tumoral, estimula la reproducción de células T citotóxicas e induce apoptosis, sin embargo, es responsable de numerosos casos de teratogenicidad (Mayo Clinic, 2019).

**Figura 17. Estructura de los análogos de Talidomida.**



**Fuente:** Fink, Ebert. (2015). “The novel mechanism of lenalidomide activity”

Se considera que los nuevos medicamentos análogos de la Talidomida poseen una potencia hasta 200 veces mayor en cuanto a la inducción de la apoptosis de las células tumorales malignas, adhesión de células cancerígenas al estroma medular y un aumento de la respuesta inmune anti tumoral. Además presentan menor incidencia en el desarrollo de efectos secundarios de gravedad que pongan en compromiso la salud de la persona (Fernández, Fernández, Caballero, & Córdoba, 2018).

Los IMiDs poseen varios mecanismos de acción que abarca la disminución de citoquinas y de factores de crecimiento en células malignas y la activación de caspasas para realizar la apoptosis tumoral. Estos medicamentos presentan una acción directa sobre las células de MM, sin embargo al combinar estos fármacos con corticoides como Dexametasona favoreció la obtención de respuestas beneficiosas para los pacientes (Fernández, Fernández, Caballero, & Córdoba, 2018).

En 2006 la Lenalidomida fue aprobada para su uso en combinación con Dexametasona para el tratamiento del mieloma recidivante y para personas refractarias de otras terapias. En 2015, esta combinación fue aprobada por FDA para el tratamiento del mieloma múltiple recién diagnosticado debido a que este fármaco demostró una falta de efectos secundarios típicos de la Talidomida, como somnolencia, estreñimiento o neuropatía, además mostró actividad en pacientes que habían recibido Talidomida previa teniendo tasas de respuesta de hasta un 61% en este grupo de sujetos (Holstein & McCarthy, 2017).

Este fármaco, bajo la patente Revlimid® un agente inmunomodulador indicado específicamente para tratar el Mieloma Múltiple realiza su actividad mediante la acción combinada de sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas e inmunomoduladoras relacionando su actividad farmacológica con la inhibición de citocinas como el factor de necrosis tumoral, interleucina 1, 6 y 12 y aumentando la secreción de interleucina 10. Además aumenta la producción de caspasas 3 y 8 y al combinarse con Dexametasona se estimula la activación de las caspasas 8 y 9 induciendo de manera efectiva a la apoptosis celular (Moreno & Rodríguez, 2015).

**Figura 18. Presentación comercial Revlimid (Lenalidomida).**



**Fuente: Tecnofarma. (2019). “Revlimid”**

Los efectos adversos que se desarrollan con la Lenalidomida, la trombocitopenia es un efecto secundario bien conocido de la terapia con este medicamento en conjunto con Dexametasona, sin embargo, no se desarrolla con mucha gravedad por lo que no es necesario la retirada del tratamiento a causa de esta adversidad. Además de esto, los eventos gastrointestinales (diarreas, vómito) son comunes pero estos son manejados con terapias de apoyo sin progresar a una complicación mayor para la persona (Fink & Ebert, 2015).

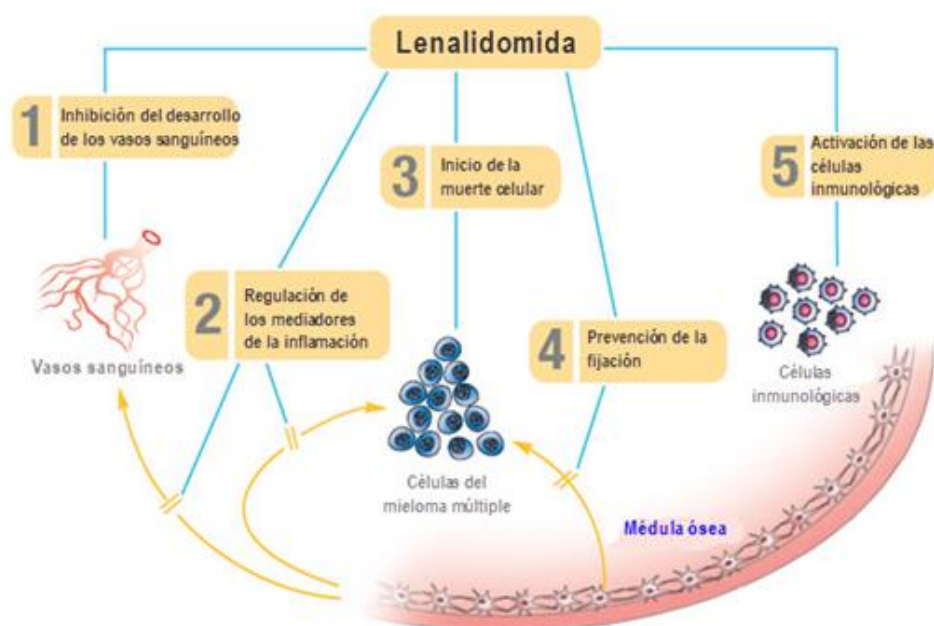
Por otro lado, IKZF1 e IKZF3 regulan una red transcripcional que es esencial para la supervivencia de las células de mieloma múltiple. La Lenalidomida degrada ambos factores proporcionando una alta eficacia en el tratamiento del MM y otro tipo de neoplasias malignas de células B, incluido el linfoma de células del manto y la leucemia linfocítica crónica (Fink & Ebert, 2015).

En particular, IKZF3 regula la expresión del factor regulador de interferón 4, un factor de transcripción que se ha demostrado que es un gen esencial en el MM ya que abarca un ciclo de retroalimentación positiva con el oncogén esencial para la evolución del mieloma. A través de la degradación dirigida de IKZF3 y la posterior disminución en la expresión del factor regulador, la

Lenalidomida explota la necesidad de las células de mieloma múltiple por este factor (*Fink & Ebert, 2015*).

Otras de las funciones de IKZF3 es la inhibición de la transcripción de un gen necesario para la síntesis de interleucina 2. La degradación de IKZF3 inducida por Lenalidomida se asocia con mayores niveles de interleucina 2. Se ha demostrado que el aumento de la producción de interleucina 2 aumenta la proliferación de células asesinas naturales (NK) y células T CD4 proporcionando una explicación para algunos de los efectos inmunomoduladores de este medicamento (*Fink & Ebert, 2015*).

**Figura 19. Efectos de la Lenalidomida**



**Fuente: Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. (2019). "Tratamiento del mieloma"**

La introducción de nuevos agentes IMiDs ha resultado en una mejora en la supervivencia de personas con MM. Sin embargo, una vez que los pacientes ya no responden a los medicamentos inmunomoduladores y a los agentes citotóxicos, el pronóstico es malo. En consecuencia, se necesitan nuevos agentes. La Pomalidomida, la IMiD más nueva, fue diseñada para ser más potente y menos tóxica que la Talidomida y la Lenalidomida. La FDA probó el medicamento en el 2013 para pacientes con MM que han recibido al menos 2 terapias previas y han demostrado progresión de la enfermedad (Richardson et al, 2014).

La Pomalidomida, fármaco perteneciente a la familia de inmunomoduladores derivado de Talidomida, se utiliza en combinación con Dexametasona para que su acción sea más efectiva en cuanto a la apoptosis de las células tumorales. El mecanismo más crucial de la Pomalidomida es la inhibición de la adhesión de las células del mieloma con el estroma celular en la médula espinal, disminuyendo así la proliferación de células cancerígenas; además, presenta mayor capacidad de inhibir el factor de necrosis tumoral en comparación a la Talidomida (Fernández, Fernández, Caballero, & Córdoba, 2018).

La Pomalidomida es un fármaco empleado ya sea en monoterapia o en combinación con Dexametasona, en personas que han sufrido recaída 60 días posteriores a la finalización de un primer tratamiento; esto puede ser debido a falas terapéuticas o también en individuos que han desarrollado resistencia a tratamientos previamente administrados (incluyendo Talidomida y Lenalidomida). Este agente tiene gran actividad antiproliferativa en las células de mieloma resistentes a Lenalidomida, esto puede ser debido a diferencias importantes en la potencia de los fármacos (Richardson et al, 2014).

**Figura 20. Presentación comercial Pomalyst (Pomalidomida)**



**Fuente: PMFarma. (2019). “EEUU designa Pomalyst® (Celgene) tratamiento innovador para sarcoma de Kaposi VIH positivo y negativo”**

La Pomalidomida además de sus característicos efectos inmunomoduladores a través de la estimulación de células T citotóxicas y las células asesinas naturales, este fármaco presenta propiedades antiinflamatorias ya que estimula la producción de ciclooxigenasa 2 y de

prostaglandinas en monocitos estimulados por el medicamento. Además, este fármaco tiene capacidad de regular negativamente factores de transcripción en osteoclastos, lo que resulta en una producción y diferenciación de estas células (Lacy & McCurdy, 2013).

Las adversidades que se presentan más comúnmente con este medicamento son de naturaleza hematológica (mielosupresión, anemia y trombocitopenia) mientras que los eventos adversos no hematológicos más comunes son la neumonía y fatiga.

Estos dos medicamentos presentan una gran capacidad de estimular las células T y las asesinas naturales (NK) del sistema inmune potenciando así la actividad antitumoral. En general los medicamentos inmunomoduladores tienen mejor capacidad tumoricida que la Talidomida y presentan menor incidencia de reacciones adversas como somnolencia, estreñimiento y neuropatías; cabe destacar que la mielosupresión es más frecuente (Fernández, Fernández, Caballero, & Córdoba, 2018).

La resistencia que desarrolla cierto grupo de pacientes a este tipo de fármacos es un gran problema ya que se cuenta con opciones limitadas para tratar el mieloma múltiple. Se cree que el Cereblon, una proteína de unión esencial para los inmunomoduladores, es el responsable de la resistencia ante estos medicamentos. Los estudios *in vitro* e *in vivo* con Lenalidomida han demostrado que la resistencia que se adquiere a estos agentes se asocia con una pérdida de la proteína o una disminución en los niveles de la misma, sin embargo este mecanismo sigue siendo objeto de investigación (Fernández, Fernández, Caballero, & Córdoba, 2018).

Cereblon es una proteína ligasa E3 altamente conservada y la actividad inmunomoduladora en el MM depende de su expresión ya que es un objetivo de unión para Talidomida y sus derivados. La disminución en la expresión del ARNm del cereblon se relaciona con la resistencia a la Lenalidomida. Sin embargo, la Pomalidomida parece seguir siendo efectiva en las células resistentes a la Lenalidomida. (Lacy & McCurdy, 2013).

### **Terapia farmacológica para el mieloma múltiple**

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas caracterizada por la producción de proteínas monoclonales, anemia y remodelación ósea desordenada. Hasta finales de la década de 1990, había opciones de tratamiento muy limitadas para el MM, estas consistían principalmente en corticosteroides, Melfalán, el régimen VAD (Vincristina, Doxorubicina,

Dexametasona) además del trasplante autólogo de células madre. La mediana de supervivencia en esos años era de 2 a 3 años. Con la incursión de los fármacos inmunomoduladores (IMiDs) en la década de 2000, los resultados mejoraron significativamente, y muchos pacientes viven con su enfermedad durante más de 10 años (Holstein & McCarthy, 2017).

El Melfalán en combinación con Prednisona es el agente citotóxico más utilizado, este se administra tanto en tabletas y dosis repetidas como en dosis altas y por vía intravenosa. Como es común, la quimioterapia daña también células sanas del organismo además de órganos como el corazón y los riñones convirtiéndolo en un tratamiento indeseado por los pacientes (Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, 2019).

Por otra parte, el tratamiento al mieloma múltiple con Talidomida logra una reducción del 50% de la paraproteína del MM en el organismo de la persona afectada. Con esta terapia los efectos adversos no son de gravedad por lo que no imposibilita al individuo a continuar con el tratamiento, entre los más frecuentes están estreñimiento, debilidad, somnolencia, entumecimiento, hormigueo, mareos, erupción cutánea, depresión, falta de coordinación, temblores y edema (Holstein & McCarthy, 2017).

La utilización de trasplante de células madre para el mieloma múltiple marcó un gran avance en la medicina en la década de 1980 ya que demostró que este procedimiento brinda mayor supervivencia del paciente en comparación con la quimioterapia tradicional. Por esta razón se considera el estándar de atención en pacientes recién diagnosticados que no superen los 65 años de edad y para determinar si se va a someter a este procedimiento hay que tomar en consideración el estado del paciente (National Cancer Research Institute Haemato-oncology Clinical, 2014).

El trasplante de células madre se puede realizar de dos maneras, el trasplante alogénico consiste en que el paciente recibe las células madre provenientes de un donante, preferiblemente un familiar. Este procedimiento brinda mejores resultados que los autólogos debido a que las células trasplantadas pueden llegar a destruir las células tumorales, sin embargo, no se considera un tratamiento convencional para pacientes con mieloma múltiple ya que la respuesta a corto plazo resulta peor que en los trasplantes autólogos (Ruiz et al, 2014).

Por otra parte, en el trasplante autólogo las células que van a ser trasplantadas se retiran del paciente con anterioridad al procedimiento y se almacenan, seguidamente el paciente recibe ya sea

quimioterapia o radioterapia para eliminar las células malignas y al completar el esquema, se vuelve a reingresar las células anteriormente retiradas. Cabe mencionar que este procedimiento por lo general no cura por completo el mieloma y vuelve a reaparecer la enfermedad luego de años de haber realizado el trasplante (Sarmiento et al, 2014).

No obstante, el trasplante de células madre conlleva a efectos secundarios similares a los producidos por la quimioterapia, pero más marcados. El recuento bajo de células sanguíneas es lo que se considera más grave ya que representa infecciones y hemorragias continuas que ponen en peligro la vida del paciente. Además, con este procedimiento se puede llegar a desarrollar la enfermedad de injerto contra huésped la cual consiste en un rechazo del organismo contra las nuevas células inmunitarias del donante debido a que las identifica como extrañas. Este efecto hace que cualquier órgano del cuerpo salga afectado y ponga en peligro la vida del paciente (Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, 2019).

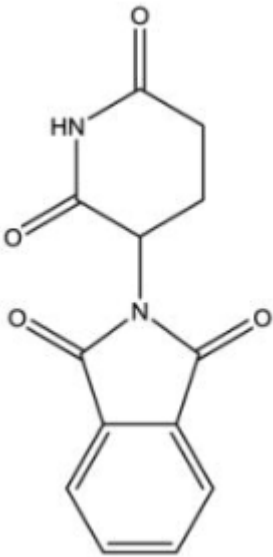
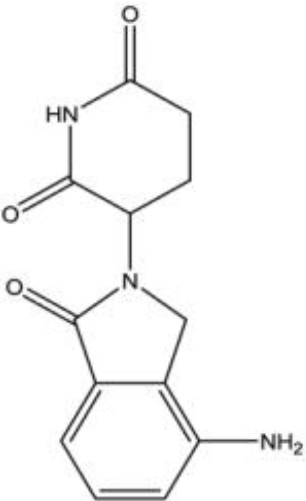
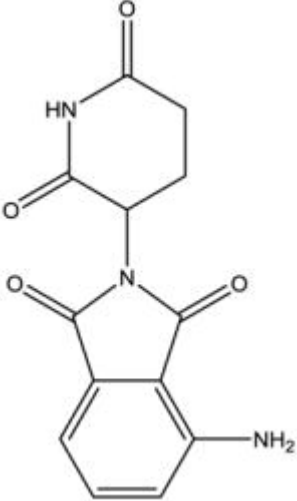
Este procedimiento trabaja de la mano con la Talidomida y sus análogos en conjunto con esteroides, ya que es la estrategia de manejo durante la terapia de inducción y mantenimiento para mejorar las tasas de respuesta al tratamiento por parte del paciente hasta en un 90% mientras que sin esta terapia farmacológica se manejaban cifras de un 8%. Con la inclusión de estos medicamentos a este procedimiento se evita una pronta recaída en la enfermedad por parte del paciente (Borja, Morán, Correa, & Estrada, 2014).

La terapia triple con Melfalán, Prednisona y Talidomida se considera el estándar de atención para pacientes que no son elegibles para trasplante ya que el Melfalán puede llegar a dañar la médula ósea. Este tratamiento aumentó favorablemente la cura del mieloma múltiple en comparación con el esquema dual de Melfalán más Prednisona en pacientes adultos; lo contrario sucede con pacientes jóvenes que responden de mejor manera a la terapia dual. La elección de la dosis depende de factores como la edad, etapa del cáncer y función renal del paciente (Palumbo et al, 2014).

El desarrollo de los fármacos inmunomoduladores (Lenalidomida y Pomalidomida), ha contribuido significativamente a brindar mejores resultados en el manejo de personas con MM. Mientras que la Talidomida ahora se prescribe con menos frecuencia, la Lenalidomida se usa ampliamente tanto en el tratamiento de pacientes elegibles y no elegibles para el trasplante de médula ósea, como también en el entorno de mantenimiento posterior al trasplante. Por otra parte,

la Pomalidomida se utiliza actualmente en el manejo de la recaída en la enfermedad como también en el ajuste de tratamientos (Holstein & McCarthy, 2017).

**Tabla 17. Propiedades farmacológicas de los fármacos inmunomoduladores.**

	Talidomida	Lenalidomida	Pomalidomida
Estructura			
Dosis diaria (mg)	50-200	2.5-25	1-4
Vida media (horas)	5.5-7.3	3-5 (aumento de 3 veces con insuficiencia renal moderada / grave)	7.5-9.5
Dosificación renal	No se necesitan ajustes	Ajustes recomendados para CrCl <60 ml / min.	Ajustes recomendados para pacientes que requieren diálisis (al menos 25% de reducción)
Metabolismo o en hígado	Mínimo	Mínimo	CYP1A2 (mayor), CYP2C19 (menor), CYP2D6 (menor), CYP3A4 (mayor)
Excreción	< 90% en la orina (<4% como fármaco inalterado)	< 80% en la orina como fármaco inalterado	< 70% en la orina (2% como fármaco inalterado)
Efectos secundarios	Sedación, estreñimiento, neuropatía, debilidad muscular.	Mielosupresión, fatiga, diarrea / estreñimiento, calambres musculares	Mielosupresión, fatiga, diarrea / estreñimiento
Indicaciones no MM etiquetadas por la FDA	Eritema nudoso leproso	Síndrome mielodisplásico del 5q, linfoma de células del manto	

**Tabla 18. Continuación de Propiedades farmacológicas de los fármacos inmunomoduladores.**

Indicaciones no etiquetadas por la FDA	Síndrome de Behcet Enfermedad crónica de injerto contra huésped Lupus eritematoso Mastocitosis sistémica Macroglobulinemia de Waldenstrom	Leucemia linfocítica crónica Amiloidosis de cadena ligera Mielofibrosis Macroglobulinemia de Waldenstrom Centro no germinal linfoma difuso de células B grandes	Cadena ligera amiloidosis Mielofibrosis Sarcoma de Kaposi
--	---	--	---

Fuente: Holstein, McCarthy. (2017). "Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience"

Por último, se debe administrar terapia de soporte dependiendo de los síntomas que desarrolle el paciente, para tratar la hipercalcemia se debe integrar bifosfonatos y así evitar las complicaciones esqueléticas, para contrarrestar la anemia se necesita el empleo de eritropoyetina y de igual manera se deben utilizar antibióticos para cualquier infección que desarrolle el paciente (Borja, Morán, Correa, & Estrada, 2014).

### **Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B**

Se puede presentar una reactivación de la replicación del virus de la hepatitis B, este hecho se define como la reaparición del ADN viral o una elevación brusca del mismo en personas que fueron infectadas pero que ya tienen la patología resuelta, dando como resultado hepatitis aguda y en muchas ocasiones progresando hasta a enfermedades crónicas como cirrosis o cáncer hepático o la muerte del paciente (Estevez, 2016).

Dado que la terapia curativa y erradicativa contra el virus de la hepatitis B no está disponible actualmente, existe un gran reservorio de individuos en riesgo de reactivación del VHB en la población general emergiendo como una causa importante de morbilidad y mortalidad; en estos pacientes la reactivación del VHB con sus posibles consecuencias es un hecho de considerar cuando estas personas están expuestas a terapias inmunomoduladoras o con fármacos AAD (Loomba & Liang, 2017).

Dicha reactivación se puede presentar con tres grupos de pacientes:

- Portadores inactivos los cuales se caracterizan por presentar niveles bajos de ADN vírico en suero, por debajo de 2000 UI/ml específicamente y transaminasas séricas normales; en

estos pacientes el virus tiene poca actividad necroinflamatoria y hay altas probabilidades de mejoría. Estos pacientes deben ser considerados para el tratamiento anti-VHB cuando tienen niveles de ADN viral por encima de 2000 UI/ml y niveles de transferasas en suero por encima del límite superior de fribrosis hepática normal (Takayama, Sato, Ikeda, & Fujiki, 2015).

- Sujetos con hepatitis B oculta. En estas personas el VHB permanece en el tejido hepático o a nivel sérico en ausencia de HBsAg. El núcleo del hepatocito actúa como reservorio que en situaciones definidas el virus puede recuperar la capacidad de replicación para provocar una reinfección (Estevez, 2016).
  - Personas coinfectadas con VHB/VHC. Estos pacientes reciben terapia farmacológica con ADD, libre de interferón; generalmente la reinfección del VHB se presenta en las primeras semanas de tratamiento, probablemente relacionada con la pronta indetectabilidad del ARN del VHC que se obtiene con este tipo de fármacos que sólo actúan ante el VHC. En este tipo de pacientes es difícil determinar a cuál de los dos virus le recae la responsabilidad del daño hepático. La reactivación del VHB se desarrolla durante y después de la terapia anti-VHC. Cabe mencionar que la determinación de si sería posible la administración simultánea de medicamentos anti-VHB y anti-VHC aún sigue siendo objeto de estudio (Takayama, Sato, Ikeda, & Fujiki, 2015).

En todas estas situaciones la actividad patológica del virus se regula mediante un equilibrio entre la replicación viral y la capacidad inmunológica del hospedero siendo este último el de mayor importancia ya que la eliminación del virus requiere de una respuesta celular de los linfocitos T CD8, encargados de la lisis de las células infectadas y de los CD4 con la labor fundamental como células presentadoras de antígeno para la producción de anticuerpos específicos contra las proteínas virales. La respuesta inicial es mediada sobre todo por las células Natural Killer (NK) así como por la producción de Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF $\alpha$ ) (Estevez, 2016).

El riesgo de reactivación va a depender de factores tales como el estado de la infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento, el tipo de medicamento que se le administrará al paciente y razón por la que se va a emplear dicha terapia. Si llegara a presentar riesgo de esta adversidad se recomienda controlar estrechamente la evolución del paciente mediante la monitorización del ADN

del VHB en suero, con el fin de detectar precozmente la reactivación del VHB, en cuyo caso se debe proceder a la administración inmediata de tratamiento antiviral (Estevez, 2016).

Además, factores del huésped tales como sexo masculino, edad avanzada, presencia de hepatopatías como cirrosis, enfermedades concomitantes como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis D (VHD) presentan un entorno favorable para una posible reactivación del virus de la hepatitis B (Takayama, Sato, Ikeda, & Fujiki, 2015).

### **Reactivación del virus de la hepatitis B por antivirales de acción directa**

El uso de medicamentos antivirales de acción directa mejora en gran medida el pronóstico de la enfermedad en adultos infectados con el virus de la hepatitis C, ya sea en pacientes que reciban tratamiento por primera vez o que ya hayan sido tratados con otras terapias. Sin embargo, la reactivación de la infección del VHB en pacientes coinfectados con VHC simultáneamente es una problemática común en este tipo de pacientes (Monte et al, 2016).

El VHC se trataba con PEG-INF en cada una de las fases de su tratamiento debido a su alta eficacia ante este virus, hoy en día estos medicamentos han pasado a ser segunda línea y han sido reemplazados por AAD debido a su rápido accionar y el aumento en la tasa de respuesta viral sostenida, haciendo que el riesgo de reactivación sea mayor con estos nuevos regímenes de tratamiento, dada su potencia anti-VHC y su falta de actividad anti-VHB (Collins et al, 2015).

Cuando un paciente con riesgo de reactivación se somete a terapia con ADD sin interferón para el virus de la hepatitis C es de suma importancia monitorear de cerca los niveles séricos de ADN del VHB, así como de transaminas ya que, si dicha adversidad se reconoce temprano, el inicio rápido de la terapia anti-VHB puede prevenir la progresión a padecimientos tales como cirrosis y carcinoma hepatocelular a causa de la infección viral (Collins et al, 2015).

La posibilidad de reactivación del virus de la hepatitis B puede ocurrir en cualquier etapa de la infección (crónica u oculta) y cualquier nivel de ADN sérico de VHB antes del tratamiento con medicamentos antivirales de acción directa. La replicación se puede desarrollar independientemente de la clase de AAD utilizado o el genotipo del virus de la hepatitis C que este provocando la enfermedad (Monte et al, 2016).

Se ha demostrado que la infección crónica por VHC suprime la replicación del VHB en pacientes coinfectados. Los niveles de antígeno de superficie son menores en estos pacientes en

comparación con los que solamente están infectados con VHB, además, la replicación viral en la infección aguda por VHB puede atenuarse en pacientes con VHC preexistente (Collins et al, 2015).

Estudios han demostrado que el VHB y el VHC interactúan entre sí de tres maneras: la replicación del VHB puede ser suprimida por la infección por el VHC, de igual manera, la replicación del VHC puede ser inhibida por una sobreinfección por el VHB y, por último, las fases de dominación de un virus sobre el otro pueden alternarse. Sin embargo, los mecanismos moleculares implicados en la interacción del VHC con el VHB son inciertas y siguen siendo objeto de estudio (Monte et al, 2016).

Existe la hipótesis que indica que el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C se replican en la misma célula sin interferencia directa; se apunta a que los mecanismos indirectos (regulación génica del huésped, variación inmune del organismo) mediados por el paciente coinfectado podrían ser responsables de diferentes patrones de dominación de ambos virus (Monte et al, 2016).

Independientemente del mecanismo implicado en la interacción del VHC con el VHB (directo o indirecto), la introducción de los nuevos medicamentos antivirales de acción directa, específicamente dirigidos contra el virus de la hepatitis C, sin efecto inhibitorio sobre el virus de la hepatitis B, puede desequilibrarlos y permitir la reactivación del VHB (Monte et al, 2016).

Los pacientes con coinfección del VHB y VHC tienen un alto riesgo de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Estos necesitan uno o ambos tratamientos (anti-VHB y/o anti-VHC) según su estado viral, mediante el uso de regímenes terapéuticos para la infección por VHB o VHC. Debido a que el tratamiento con interferón puede suprimir la replicación tanto del VHB como del VHC, la reactivación del VHB rara vez ocurre durante las terapias basadas en este tipo de medicamentos. Por el contrario, los antivirales de acción directa específicos del VHC no son efectivos para el VHB, lo que sugiere que la reactivación del VHB durante la terapia con AAD sin INF es la causa de esta adversidad (Takayama, Sato, Ikeda, & Fujiki, 2015).

Se recomienda la detección de la presencia del antígeno de superficie en todos los pacientes sometidos a terapia AAD para hepatitis C. Si el HBsAg es positivo, la monitorización del ADN del VHB durante la terapia es una buena estrategia para identificar a estos pacientes de manera

temprana, antes de que se evidencien los signos clínicos de la enfermedad ya que la replicación viral ocurre antes de la sintomatología (Londoño et al, 2017).

Los pacientes con coinfección del VHB y VHC tienen un alto riesgo de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Estos necesitan uno o ambos tratamientos (anti-VHB y/o anti-VHC) según su estado viral, mediante el uso de regímenes terapéuticos para la infección por VHB o VHC. Debido a que el tratamiento con interferón puede suprimir la replicación tanto del VHB como del VHC, la reactivación del VHB rara vez ocurre durante las terapias basadas en este tipo de medicamentos. Por el contrario, los antivirales de acción directa específicos del VHC no son efectivos para el VHB, lo que sugiere que la reactivación del VHB durante la terapia con AAD sin INF es la causa de esta adversidad (Takayama, Sato, Ikeda, & Fujiki, 2015).

### **Reactivación del virus de la hepatitis B por medicamentos inmunomoduladores**

La reactivación de la replicación del virus de la hepatitis B en pacientes que se sometan a terapias con medicamentos inmunomoduladores es una problemática bien conocida y de gran importancia clínica. En los últimos años, la gran mayoría de informes provienen de las áreas de la oncología, trasplantes y pacientes con enfermedades reumáticas ya que emplean este tipo de fármacos para sus tratamientos (Calabrese, Zein, & Vassilopoulos, 2016).

Este aumento de la replicación viral debida a fármacos inmunomoduladores se atribuye a dos mecanismos. En primer lugar, se ha demostrado un efecto estimulante directo de este tipo de terapia en la replicación del VHB. Este es particularmente el caso de la combinación de estos medicamentos con corticosteroides, porque existe un elemento sensible a este tipo de fármacos responsable del aumento de la actividad transcripcional en el ADN del VHB (Calabrese, Zein, & Vassilopoulos, 2016).

En segundo lugar, una variación en el sistema inmune del huésped puede ser responsable de la viremia aumentada por VHB. La replicación viral sin oposición por parte del sistema inmunológico, seguidamente de una respuesta inmune exagerada después de retirada la terapia inmunomoduladora, es el mecanismo patogénico de la hepatitis B reactivada por este tipo de medicamentos (Calabrese, Zein, & Vassilopoulos, 2016).

Para prevenir la reinfección por este virus se recomienda identificar el riesgo de reactivación de cada paciente tomando en cuenta factores tales como antígeno de superficie

(HBsAg) y anticuerpo frente al core (anti-HBc) del virus, también determinar el tipo, la duración y la intensidad del tratamiento inmunomodulador que reciba y en caso de tratarse de quimioterapia, saber el fin por el cual se está administrando la terapia. En los pacientes inmunodeprimidos o que van a recibir terapia inmunomoduladora es fundamental la vacunación y, si existe la posibilidad de reactivación viral, se recomienda incluso la administración de tratamientos antivirales preventivos (Manzano, 2013).

La mayor incidencia de reactivación viral se da en pacientes que reciben terapia inmunomoduladora o quimioterapias presentando un importante riesgo (26%) de acabar con la vida del paciente. Dependiendo del tipo de eventualidad que requiera de estos medicamentos, varía el riesgo de reactivación, siendo el de mayor peligro el trasplante de médula ósea (>75%), seguido de Linfoma, cáncer de mama y por último el cáncer colorrectal (7%) (Estevez, 2016).

**Tabla 19. Riesgo de reactivación según situación que motiva la terapia inmunomoduladora.**

Tipo de cáncer	Incidencia
Trasplante de médula ósea	>75%
Linfoma	58%
Cáncer de mama	41%
Cáncer de hígado	22%
Cáncer de pulmón	20%
Cáncer colorrectal	7%

Fuente: Estevez. (2016).” Profilaxis de reactivación de VHB en inmunosuprimidos.”

### **Terapia profiláctica para la reactivación del virus de la hepatitis B**

Existen fármacos utilizados en la profilaxis para la reinfección del VHB como la Lamivudina, Tenofovir o Entecavir. Estos fármacos antivirales tiene comprobada eficacia y seguridad para este fin, sin embargo la Lamivudina tiene el inconveniente de que con el uso por más de un año se crea resistencia al mismo lo que se convierte en una complicación para aquellos pacientes que requieran de la administración de este medicamento por un lapso prolongado de tiempo (Manzano, 2013).

La duración de la terapia profiláctica con estos antivirales depende del tipo de terapia que se requiera aplicar, estudios sugieren que si se necesita hacer terapia profiláctica para el agente

citotóxico Rituximab, esta se debe extender hasta por 12 meses después de terminado el tratamiento con dicho fármaco debido a la dificultad que presenta el sistema inmune para recuperar su funcionamiento normal y el riesgo de reactivación se ve aumentado en este lapso de tiempo (Estevez, 2016).

Se aconseja que la terapia profiláctica con Lamivudina debe iniciarse de 1 a 2 semanas antes del tratamiento con inmunomoduladores con 100mg por día, mantener esta dosis durante toda la terapia y extenderse al menos por 6 meses después de terminada la administración de estos medicamentos ya que los brotes por el VHB puede iniciar semanas e incluso meses después de terminada la inmunomodulación (Manzano, 2013).

Únicamente las personas que no han estado expuestos anteriormente al VHB y que estén vacunados presentan un riesgo nulo ante esta reactivación, por consiguiente, no requieren de profilaxis medicamentosa. Pacientes con hepatitis B oculta o inactiva y que requieran tratamiento con inmunomoduladores o AAD se recomienda realizar la terapia preventiva (Estevez, 2016).

Si no se administra tratamiento profiláctico antiviral en el grupo de pacientes con alto riesgo de reactivación viral, se recomienda un seguimiento periódico de la ALT y del ADN del virus de la hepatitis B para identificar posibles brotes en la etapa asintomática temprana, momento en el cual se puede iniciar el tratamiento con antivirales contra el VHB antes de la aparición de síntomas como ictericia o insuficiencia hepática (Calabrese, Zein, & Vassilopoulos, 2016).

Del mismo modo, estudios en pacientes con la patología aguda o crónica han demostrado que los aumentos en el ADN del virus de la hepatitis B en el hospedero son seguidos por un pico en los niveles de alanina aminotransferasa (encargado de la eliminación de HBeAg), lo que indica una respuesta inmune activa y lisis de las células hepáticas lo que lleva a necrosis, inflamación crónica y fibrosis hepática (Calabrese, Zein, & Vassilopoulos, 2016).

### **Virus reactivado por efecto de los fármacos**

Cuando en una persona se presenta la reactivación del VHB se siguen una serie de etapas. Primeramente, se da un aumento de la replicación viral después de la exposición inicial a la terapia inmunomoduladora o AAD. La replicación viral puede elevarse abruptamente y continuar aumentando; es posible que muchos pacientes no desarrollen hepatitis y permanecer asintomáticos. La evolución de la hepatitis en el paciente no está clara, pero se relaciona tanto con factores del

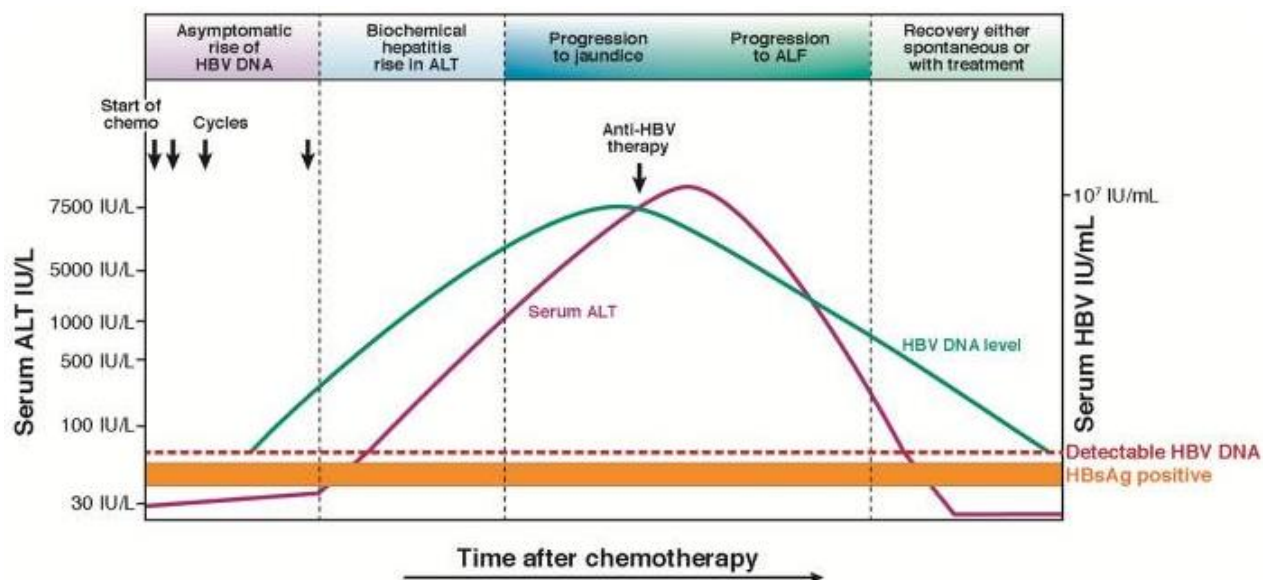
huésped como también virales. Dicha adversidad puede ocurrir tan pronto como en las primeras dos semanas de tratamiento o hasta 1 año después del cese de la terapia. (Loomba & Liang, 2017).

El aumento de los niveles de ADN viral, alaninotransferasa (ALT) sérica y aminotransferasa (AST) en suero se presentará después de unas semanas de iniciado el tratamiento farmacológico, a esta etapa también se clasifica como un brote hepático. La mayoría de los pacientes pueden permanecer asintomáticos, pero los que experimentan un brote de hepatitis puede experimentar síntomas como dolor en el cuadrante superior derecho e ictericia (Loomba & Liang, 2017).

En la siguiente fase algunos pacientes disminuyen ALT y AST en suero debido a la finalización del curso de la terapia inmunosupresora o del tratamiento con AAD. En algunos casos, se reconoce la reactivación del VHB y el inicio de la terapia antiviral también puede conducir a la resolución del brote de hepatitis y luego a la reducción de los niveles séricos de ADN del VHB (Loomba & Liang, 2017).

Por otro lado, una pequeña minoría de pacientes puede continuar con la disminución progresiva en la función hepática, lo que conduce a un empeoramiento de los niveles séricos de bilirrubina, y prolongación del tiempo de protrombina aumentando el riesgo de hemorragias; también se desarrollan síntomas como ascitis e hipertensión portal debido a la insuficiencia hepática. Si no se reconoce o no se trata, estas personas tienen un alto riesgo de muerte por insuficiencia hepática (Loomba & Liang, 2017).

**Figura 21. Curso de la reactivación del VHB al administrar medicamentos inmunomoduladores.**



**Fuente: Loomba, Liang. (2017). "Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions"**

Si se llegara a presentar reactivación, la primera medida a realizar es retirar la terapia inmunomoduladora o antiviral aunque pueda interferir en la evolución de la patología que se esté tratando y comenzar tratamiento con análogos nucleosídicos, preferiblemente Lamivudina que es el fármaco de elección demostrando eficacia y seguridad, aunque a pesar de aplicar este tratamiento se siguen presentando altas tasas de mortalidad (36%), esto puede deberse a la resistencia que desarrolla rápidamente el virus ante este fármaco. Por tanto, se evidencia que la manera más afectiva de atacar este problema es por medio de la profilaxis, no administrando el tratamiento cuando ya se está presentando la reactivación (Manzano, 2013).

### **Análogos Nucleotídicos**

Una gran cantidad de personas están infectadas crónicamente por el virus de la hepatitis B, con complicaciones en desarrollo, que incluyen cirrosis y carcinoma hepatocelular. Los análogos nucleotídicos orales son la base del tratamiento para pacientes con hepatitis B crónica y, en general, son bien tolerados. Hasta el año 2000, el tratamiento oral para la infección crónica por el VHB consistía en un solo agente, la Lamivudina; desde entonces, se han aprobado otros cuatro agentes,

estos incluyen la Telbivudina, Entecavir, Adefovir y Tenofovir (Fung, Seto, Lai, & Yuen, Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment, 2013).

La Lamivudina es un potente inhibidor de la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ha demostrado que también puede inhibir la replicación del virus de la hepatitis B, ya que están estructuralmente relacionados. Esta replicación depende de la transcripción inversa de un ARN intermedio a un ADN definitivo (Menéndez, Álvarez, & Pacheco, 2014).

Este fármaco fue el primer agente supresor en demostrar eficacia al inhibir la replicación del virus de la hepatitis B y ha sido ampliamente utilizado en pacientes con severa exacerbación aguda de la infección crónica por el virus de la hepatitis B; sin embargo, el tratamiento con Lamivudina se asocia con un alto riesgo de resistencia al medicamento debido a una mutación en la polimerasa del ADN viral (Chen et al, 2014).

La tasa de seroconversión de HBeAg (ausencia de antígeno de hepatitis B en suero y la presencia de anticuerpos contra él) en pacientes con infección crónica por el VHB con un tratamiento de un año de duración es del 32% y se ve aumentada hasta un 65% si se extiende por cinco años. La terapia con Lamivudina se puede suspender después de la seroconversión y se mantiene una RVS en aproximadamente el 80% de los casos (Manzoor, Saalim, Imran, Resham, & Ashraf, 2015).

El mecanismo de acción de este medicamento consiste en servir como sustrato una vez fosforilado a su forma activa de trifosfato, que compite con la deoxiguanosina trifosfato inhibiendo la acción de la VHB polimerasa (transcriptasa inversa), deteniéndose de esta forma, la síntesis de nuevo ADN del virus de la hepatitis B, con la ventaja de ser un inhibidor relativamente selectivo, produciendo poco efecto en las células del hospedero (Menéndez, Álvarez, & Pacheco, 2014).

**Figura 22. Presentación comercial Epivir-HBV (Lamivudina)**



**Fuente: Drugs.com. (2018). “Epivir-HBV”**

Un reciente estudio con setenta pacientes con VHB sin tratamiento, demostró que la eficacia del tratamiento con Adefovir, en términos de reactivación del VHB, fue casi comparable con Lamivudina (28,6% y 37,1%). Sin embargo aunque la Lamivudina sea más eficaz, el 61,5% de los pacientes tratados con Lamivudina desarrollaron resistencia al medicamento, por el contrario, ninguno de los pacientes con Adefovir desarrolló resistencia al tratamiento (Manzoor, Saalim, Imran, Resham, & Ashraf, 2015).

Adefovir dipivoxil, un fármaco antiviral que no cuenta con estudios en el contexto de profilaxis para la reactivación del virus de la hepatitis B, sin embargo, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica. La dosis recomendada es de 10 mg/día administrados por vía oral. Se propone tratamiento combinado con Lamivudina y Adefovir dipivoxil en pacientes con enfermedad hepática grave en los casos en que se desarrolle resistencia a la monoterapia con Lamivudina (Calabrese, Zein, & Vassilopoulos, 2016).

**Figura 23. Presentación comercial Hepsera (Adefovir)**



**Fuente: Brettler. (2019). “Adefovir”**

La Telbivudina se toma por vía oral en una dosis diaria de 600 mg, bajo la presentación Tyzeka®. Es más potente que Lamivudina y Adefovir y al igual que con Lamivudina, se asocia comúnmente con la aparición de resistencia. Sin embargo, un reciente estudio de metanálisis de Lamivudina y Telbivudina mostró que este último es una mejor opción de tratamiento para la infección por VHB debido a su menor índice de resistencia (Manzoor, Saalim, Imran, Resham, & Ashraf, 2015).

La mayor adversidad que puede ser desencadenada por este fármaco es la acidosis láctica la cual puede empeorar con el tiempo llegando a ser fatal de no tomar medidas necesarias. Además de esto, puede ocasionar dolor muscular o debilidad, sensación de entumecimiento o frío en extremidades, dificultad para respirar, alteraciones en la frecuencia cardíaca, molestias gástricas, náuseas y vómitos (Drugs.com, 2017).

**Figura 24. Presentación comercial Tyzeka (Telbivudina)**



**Fuente: Drugs.com. (2017). “Tyzeka”**

El Tenofovir es un análogo nucleotídico que actúa inhibiendo la polimerasa del VIH y el VHB. Se toma por vía oral en la dosis de 300 mg por día y es eficaz para personas resistentes a Telbivudina, Lamivudina y Entecavir, sin embargo, es menos eficaz en resistentes a Adefovir (Manzoor, Saalim, Imran, Resham, & Ashraf, 2015).

Para las personas que consumen este medicamento la adversidad más grave de la que corren riesgo de presentar es la pérdida de densidad ósea y por ende el desarrollo de patologías tales como osteoporosis y fracturas óseas. El mecanismo exacto de esta adversidad se desconoce, sin embargo, basado en que este medicamento afecta a la función del epitelio tubular renal, se creó la hipótesis de que probablemente las alteraciones óseas estén asociadas en parte a la tubulopatía proximal renal que produce el fármaco (Villar, 2019).

**Figura 25. Presentación comercial Viread (Tenofovir)**



**Fuente: Chaffin Luanna. (2019). “Tenofovir and Bone Loss: What You Need to Know”**

El Entecavir es un potente inhibidor de la enzima ADN polimerasa del VHB. Un estudio clínico de fase 3 de Tenofovir demostró una eficacia del tratamiento significativamente mayor que con Lamivudina, respecto a mejoras histológicas, bioquímicas y virológicas. La resistencia a este fármaco no es común; se toma diariamente por vía oral en una dosis de 0,5 mg para personas que no reciben ningún tratamiento para el VHB y en una dosis de 1 mg para individuos que mostraron resistencia a la Lamivudina (Manzoor, Saalim, Imran, Resham, & Ashraf, 2015).

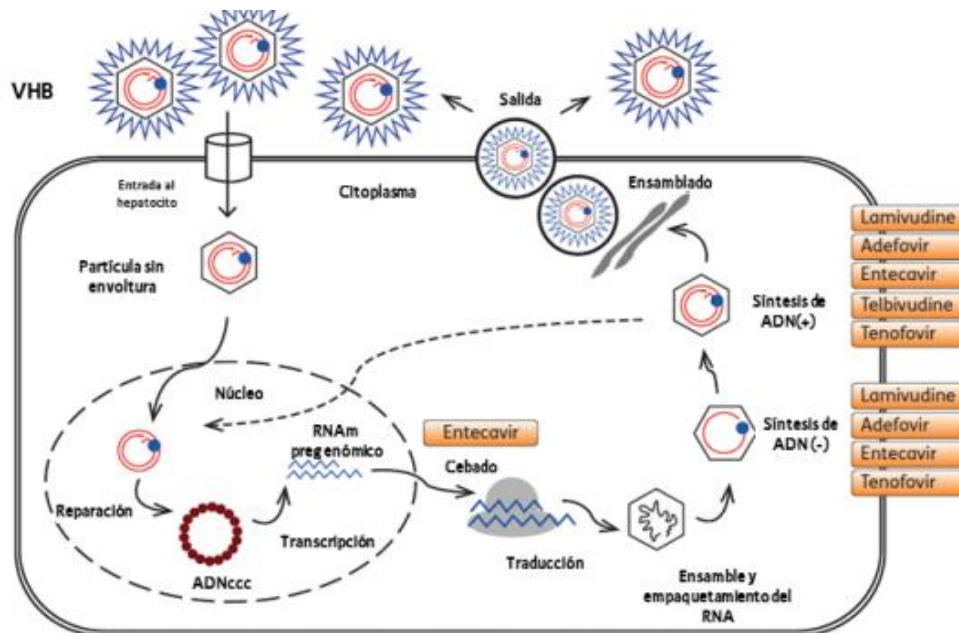
Entre los efectos secundarios que se puede desencadenar al administrar este medicamento están los problemas gástricos como vómitos, diarrea, malestar estomacal. Además de esto se puede presentar pérdida del cabello, erupciones cutáneas, mareos e insomnio. Por otra parte, este fármaco tiene la capacidad de interactuar con corticoesteroides, anfotericina B, ciclosporina y pentamidina (Cunha, 2019).

**Figura 26. Presentación comercial Baraclude (Entecavir)**



Fuente: Drugs.com. (2017). “Tyzeka”

**Figura 27. Sitios de acción de varios análogos nucleotídicos.**



Fuente: Peña. (2013). “Secuenciación del genoma completo del virus de la hepatitis B en México”

A pesar de la gran eficacia que representa la terapia con este tipo de fármacos, el perfil de seguridad de los análogos nucleotídicos es de suma importancia ya que la mayoría de los pacientes requerirán tratamiento a largo plazo, no es de ignorar que este tipo de medicamentos pueden afectar

potencialmente la ADN polimerasa humana con una disminución del ADN mitocondrial, por lo tanto, estos medicamentos provocan afectaciones extrahepáticas como miopatía, nefropatía, neuropatía y acidosis láctica (Fung, Seto, Lai, & Yuen, Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment, 2013).

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **Enfoque de la investigación**

Según Hernández, Fernández, Baptista (2014) una investigación con enfoque cualitativo recolecta e indaga en datos bibliográficos para revelar nuevas interrogantes en el proceso de exploración, además de responder a preguntas ya descritas en la investigación. No se pretende obtener muestras representativas ni tampoco generalizar los resultados alcanzados de una manera probabilística (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014).

Esta investigación se desarrolló con un enfoque cualitativo ya que se llevó a cabo una recolección de datos respecto a la reactivación del virus de la hepatitis B asociada a medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa; se realizó un estudio de la bibliografía recopilada desde un punto de vista analítico con el fin de definir variables generadas en el proceso de la investigación.

### **Diseño de la investigación**

Según Hernández, un estudio explicativo pretende establecer las causas del suceso que se estudia, va más allá de la descripción del fenómeno, su interés se centra en explicar por qué ocurre un fenómeno y en qué condiciones se manifiesta. Por otra parte, un estudio descriptivo explica propiedades y características importantes del fenómeno en cuestión, busca especificar los perfiles y comportamientos de grupos de personas o comunidades que se someterán a análisis (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014).

Esta investigación indaga acerca de la causa por la cual se da la reactivación viral causada por los medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa basándose en el análisis de hechos reportados en los últimos años para así también determinar los factores de riesgo que favorecen este efecto adverso. Se analizó bibliografía científica para determinar características en común que presentan los pacientes que desarrollaron esta patología.

**Tabla 20. Categorías de Análisis.**

Objetivo Específico	Variable	Definición conceptual	Instrumento
Comparar la efectividad de los nuevos medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa con la de los medicamentos convencionales usados en la terapia para enfermedades tales como Mieloma Múltiple y Hepatitis C, con el fin de justificar el tratamiento más adecuado, pese a los riesgos asociados.	Efectividad	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera (Real Academia Española, 2019).	Revisión de artículos científicos.
Identificar los medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa implicados en la reactivación del virus de la hepatitis B con el fin de determinar la causa por la cual se da dicho efecto secundario.	Implicados	Hacer que alguien o algo participe o se interese en un asunto (Real Academia Española, 2019).	Revisión de artículos científicos.

**Tabla 21. Continuación de Categorías de Análisis.**

Definir el tratamiento a emplear en los pacientes que desarrollan o puedan desarrollar hepatitis B por el uso de medicamentos inmunomoduladores y antivirales de acción directa para así evitar o actuar en caso de reactivación.	Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad (Real Academia Española, 2019).	Revisión de artículos científicos.
---	-------------	---	------------------------------------

**Tabla 22. Fuentes de información.**

2014	Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi, K., & Razavi, H.	Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection.	El tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) tiene el potencial de cambiar significativamente en los próximos años a medida que los regímenes terapéuticos evolucionan rápidamente. Las estimaciones de la prevalencia del VHC y los genotipos son fundamentales para desarrollar estrategias para controlar o eliminar la infección por el VHC. Los estudios analizados en esta investigación se
------	---	---	--

			<p>incluyeron en función de qué tan bien podrían extrapolarse a la población general, el tamaño de la muestra y la edad del estudio. El total de infecciones por VHC se estimó en 80 millones. El número total de infecciones por VHC reportadas es más bajo que las estimaciones en estudios anteriores.</p>
2014	Huang, H., Li, X., & Zhu, J.	<p>Entecavir vs Lamivudine for Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation Among Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP Chemotherapy.</p>	<p>La reactivación del VHB es una complicación grave para los pacientes con linfoma tratados con quimioterapias, a pesar del tratamiento de profilaxis con lamivudina. Entre los pacientes seropositivos para HBsAg, con linfoma difuso de células grandes sometidos a quimioterapia, la adición de entecavir en comparación con lamivudina resultó en una menor incidencia de reactivación del VHB.</p>

**Tabla 23. Continuación de Fuentes de información.**

2014	Manns, M., Marcellin, P., Poordad, F., Stanislau, E., Buti, M., & Horsman, Y.	Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.	Los regímenes de atención de peginterferón alfa 2a o 2b / ribavirina fueron el estándar de atención en pacientes con infección por VHC, pero la respuesta virológica sostenida puede ser subóptima en infecciones por el genotipo 1. Se evaluó la eficacia, seguridad de la combinación de simeprevir más ribavirina en pacientes sin tratamiento previo este tipo de infección. La implementación de simeprevir mejoró la RVS en pacientes sin tratamiento previo con infección por el VHC genotipo 1, sin empeorar los eventos adversos conocidos asociados con peginterferón alfa más ribavirina.
------	---	--	--

**Tabla 24. Continuación de Fuentes de información.**

2014	Messina, P., Humpreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G., Pybus, O., & Barnes, E.	Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes.	El virus de la hepatitis C exhibe una gran diversidad genética. Esto plantea un desafío para el desarrollo mejorado de vacunas y tratamientos pangenotípicos, que requieren la consideración de tendencias globales en la prevalencia del genotipo del VHC. Para aproximar la prevalencia del genotipo del VHC, se revisan los estudios publicados entre 1989 y 2013 que informan sobre los genotipos del VHC. Se incluyeron 1217 estudios, que representan 117 países y el 90% de la población mundial. Calculamos que el genotipo 1 del VHC es el más frecuente en todo el mundo, que comprende el 46,2% de todos los casos de VHC en el mundo. El genotipo 5 es el que presenta menos incidencia con <1% de los casos.
------	--	---	---

**Tabla 25. Continuación de Fuentes de información.**

2014	Mya, D. H.	Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection.	Se analiza la prevalencia del VHB y su incidencia de reactivación en pacientes con mieloma tratados con fármacos inmunomoduladores por medio de un seguimiento de pacientes. El uso de profilaxis puede reducir el riesgo, pero no impedirá la reactivación del virus, además, se deben desarrollar pautas de vigilancia para estos pacientes de riesgo.
2015	Ataca, P. A.	Hepatitis B (HBV) Reactivation Rate and Fate Among Multiple Myeloma Patients Receiving Lenalidomide Containing Regimens: A Single Center Experience.	La reactivación del VHB se refiere a un aumento en la replicación del virus de la hepatitis B en un paciente con VHB inactivo o resuelto. Se ha informado la reactivación del VHB en el 20% al 50% de los portadores del VHB no tratados que se someten a terapia inmunomoduladora. Se presenta la tasa de reactivación del VHB en los pacientes con mieloma tratados con lenalidomida.

**Tabla 26. Continuación de Fuentes de información.**

2016	Zhang, M., Zhu, G., Shi, K., Zheng, J., Cheng, Z., Zou, Z., Zheng, M.	Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation.	No existe consenso con respecto a los regímenes profilácticos óptimos para pacientes seropositivos de HBsAg que reciben quimioterapia. La evidencia disponible sugiere que la terapia profiláctica con tenofovir y entecavir pueden ser las intervenciones más potentes en la prevención de la reactivación, morbilidad y mortalidad relacionadas con el VHB en pacientes con infección crónica que reciben quimioterapia.
2017	Bersoff, S., Cao, K., Jason, M., Ajao, A., Jones, S., Meyer, T., & Brinker, A.	Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus.	Los agentes antivirales de acción directa se usan cada vez más para tratar la infección por el virus de la hepatitis C. Se han publicado informes sobre la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con coinfección por VHB-VHC. La reactivación del virus de la hepatitis B puede resultar en una hepatitis clínicamente significativa.

**Tabla 27. Continuación de Fuentes de información.**

2017	Chen, G., Wang, C., Ji, D., Wu, V., Karlberg, J., & Lau, G.	Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis.	Existe una mayor incidencia de reactivación del VHB en los pacientes con VHC coinfectados con VHB tratados con agentes AAD. Se desarrolló hepatitis debida a la reactivación del VHB.
2017	Holmes, J. Y.	Hepatitis B reactivation during or after direct acting antiviral therapy – implication for susceptible individuals.	La FDA emitió una advertencia después de 24 casos de reactivación del VHB durante la terapia AAD para el VHC. Los resultados variaron desde fluctuaciones asintomáticas en el ADN del VHB hasta insuficiencia hepática fulminante. Se revisan otras causas de reactivación del VHB y se presentan datos recientes sobre la reactivación del VHB. Se resalta la importancia de las pruebas de VHB antes de iniciar el tratamiento con AAD, la necesidad de un monitoreo del VHB durante el tratamiento y la administración oportuna del tratamiento anti-VHB para prevenir las secuelas graves.

**Tabla 28. Continuación de Fuentes de información.**

2017	Tsukune, Y. S.	Incidence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma in an era with novel agents: a nationwide retrospective study in Japan.	Se evalúa la incidencia y los factores de riesgo de VHB en pacientes japoneses con mieloma recopilando datos de 760 pacientes de los cuales 58 experimentaron reactivación del VHB. La investigación reveló que la edad, niveles elevados de albúmina y el trasplante de médula ósea eran factores de riesgo significativos de reactivación del VHB.
2018	Jiang, X., Zhong, J., Li, Y., & Li, L.	Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis.	Se investigó la incidencia de la reactivación del VHB en pacientes que reciben tratamiento con AAD para la hepatitis C. La tasa de reactivación fue de un 21,1%. Se determinó que el tratamiento preventivo contra el VHB es eficaz para prevenir la reactivación del VHB.

**Tabla 29. Continuación de Fuentes de información.**

2018	Mucke, M., Li, B., Coppola, N., Preda, C., Yeh, M., Tang, L., Vermehren, J.	Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. The lancet.	La terapia con AAD para la infección crónica por el VHC podría representar un riesgo de reactivación del VHB en pacientes coinfectados con VHB. La necesidad de profilaxis antiviral contra el VHB durante el tratamiento con AAD sigue siendo objeto de estudio.
------	---	---	---

**Criterios de inclusión y exclusión**

Esta revisión bibliográfica se realizó con información relacionada a temas tales como reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), medicamentos inmunomoduladores, antivirales de acción directa, en el periodo del 2013 al 2019. Se excluyeron artículos no relacionados con la reactivación del VHB vinculada con estos medicamentos, así como también los que presentaban una antigüedad mayor a 6 años.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

El hígado es un órgano que al afectarse pasa por procesos inflamatorios que propician otras enfermedades como cirrosis y cáncer hepático, desarrollando insuficiencia hepática y en muchas ocasiones llevando a la muerte de la persona. Dicha afectación puede ser provocada por diferentes razones como infecciones bacterianas o virulentas, causas inmunológicas o por la toxicidad hepática que presentan muchas de las sustancias que se ingieren día con día.

Jameson y colaboradores mencionan que en la hepatitis viral están involucrados una serie de microorganismos de diferentes mecanismos patológicos y explican que indiferentemente de cual sea el virus que esté provocando la enfermedad, los síntomas son muy similares presentando ictericia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Por otro lado, se indica que dicha infección se puede desarrollar de manera asintomática, pasando inadvertida y evolucionando hasta complicar el pronóstico de la persona.

La Organización Mundial de la Salud hace referencia de que el virus de la hepatitis B (VHB) es un patógeno responsable de causar una de las enfermedades infecciosas más comunes distribuidas a nivel mundial, destaca que este microorganismo es capaz de provocar patologías agudas autolimitadas, infectar a la persona dejándola en estado portador del virus inactivo creando riesgo de reactivación tiempo después, o también desarrollar la enfermedad crónica poniendo en peligro la vida de la persona.

Galo, Carabalo, Orozco y Muñoz indican que la manera más efectiva de combatir el virus de la hepatitis B es por medio de la vacunación y se señala que es la única manera de no ser candidato a reactivación. Por otra parte, se mencionó que, si se llegara a establecer la patología en una persona, el tratamiento para esta infección no garantiza la eliminación del microorganismo en un 100%, el objetivo de este sería disminuir los síntomas asociados con la infección y disminuir la replicación del virus en los hepatocitos del huésped infectado.

Takayama, Sato, Ikeda, y Fujiki establecen que, por esta razón, el peligro de reactivación del VHB en pacientes con la hepatopatía resuelta es una problemática considerable a nivel mundial. Se menciona que la reactivación del virus de la hepatitis B debida a medicamentos da como resultado enfermedades como hepatitis aguda y en muchas ocasiones progresa a patologías crónicas como cirrosis o cáncer hepático, llevando al paciente hasta la muerte.

Mucke y colaboradores por su parte explican que las personas que presentan infección por hepatitis B crónica (HBsAg positivo) o resuelta (HBsAg negativo, HBcAb positivo) son candidatas a reactivación del VHB cuando se someten a terapia inmunomoduladora; indicando que la reactivación en estos sujetos puede estar asociada con hepatitis grave e insuficiencia hepática.

Se establece que este efecto adverso se da en personas que fueron infectadas por el virus de la hepatitis B con anterioridad, afectando los siguientes tres grupos:

**Tabla 30. Personas con riesgo de reactivación por el VHB.**

Sujeto	Características
Portadores inactivos	Presentan niveles bajos de ADN vírico y transaminasas normales, el virus tiene poca actividad necroinflamatoria y hay altas probabilidades de mejoría.
Personas con el VHB oculto	El VHB permanece en el tejido hepático o a nivel sérico en ausencia de HBsAg. El núcleo del hepatocito actúa como reservorio que en situaciones definidas el virus recupera la capacidad de replicación para provocar una reinfección.
Coinfectados VHC/VHB	Estos sujetos reciben terapia farmacológica con ADD. Generalmente la reinfección se presenta en las primeras semanas de tratamiento.

**Fuente:** Takayama, Sato, Ikeda, Fujiki. (2015). “Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection”

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) establece que para el año 2013, la prevalencia de la coinfección por VHB / VHC se estima en 1.4% en los Estados Unidos y de un 5 - 10% a nivel mundial. Se indica que las personas con esta coinfección presentan mayor riesgo de desarrollar patologías hepáticas graves en comparación a las personas mono infectadas por uno de los dos virus.

Wiegand y colaboradores en su análisis del efecto que ejerce el VHC sobre la replicación del VHB establece que el VHB y el VHC comparten modos de transmisión similares y, por lo tanto, una infección dual es frecuente en personas con alto riesgo de infecciones, principalmente usuarios de drogas parenterales. Explican que la infección dual conduce a una enfermedad hepática más progresiva y se asocia con una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en comparación con la mono infección por VHB o VHC.

Del mismo modo, esta asociación establece que la infección por el VHB / VHC concomitantemente no es infrecuente; este hecho puede llegar a suceder especialmente en poblaciones de alto riesgo como usuarios de drogas intravenosas, personas en hemodiálisis, sujetos que han recibido trasplante de órganos e infectados por VIH positivos. La AASLD establece que, en China, donde la infección por VHB es endémica, se ha estimado que la coinfección por VHB y VHC alcanza el 8,4%.

De igual manera, Bersoff y sus colaboradores indican que la incidencia de reactivación del VHB varía con respecto a la prevalencia de la coinfección por el VHB/VHC, se menciona que esta problemática es común en zonas geográficas en las que ambas infecciones son endémicas y en las poblaciones en alto riesgo de ambos virus debido a sus rutas comunes de transmisión. En este estudio se investigó la prevalencia de la reactivación por el virus de la hepatitis B en veintinueve sujetos con infección por el VHC crónica, se indica que dicha problemática alcanzó una incidencia de un 67% en la población analizada.

Los autores Jiang, Zhong y Li en su meta análisis sobre la incidencia de reactivación del VHB en pacientes que recibían tratamiento con/sin interferón para el virus de la hepatitis C, explican que el VHC y el VHB comparten un modo de transmisión similar, por esta razón, la infección dual por estos virus es común en regiones con una alta prevalencia del VHB.

De igual forma, indican que la prevalencia global de infección dual por VHB / VHC es aproximadamente del 5% al 10% en pacientes con infección crónica por el VHC, y se informa que la prevalencia es del 8,4% en China y del 12 - 14% en Asia oriental. Además, explican que las personas coinfectadas con VHB / VHC tienden a tener fibrosis hepática más grave y un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular que aquellos sin coinfección.

La Organización Mundial de la Salud indica que el virus de la hepatitis C (VHC) es uno de los patógenos más incidente en el desarrollo de hepatitis, y que no cuenta actualmente con un medicamento para la inmunización ante la infección por el virus de la hepatitis C, actualmente se encuentra una vacuna en desarrollando, sin embargo se cuenta con tratamientos basados en este tipo de medicamentos los cuales cuentan con mecanismos de acción distintos capaces de inhibir la replicación del VHC por completo.

En cuanto al tratamiento contra este virus, actualmente existen dos maneras de tratar a los afectados por este virus. La IAPAC indica que la terapia convencional para el virus de la hepatitis C consistía en un régimen farmacológico que involucraba Interferón pegilado alfa (PEG-INF) más Ribavirina (RBV) y en los últimos años se introdujo los medicamentos antivirales de acción directa (AAD) a este esquema.

Asmana en su artículo respecto a la terapia basada en interferón, el autor describe a estos como una proteína que inhibe la replicación del virus de la hepatitis C e indica que los peginterferones alfa 2a y 2b presentan la misma efectividad ante este patógeno; el autor indica que deben ser administrados de manera subcutánea generalmente una vez a la semana y estos medicamentos con utilizados en combinación con Ribavirina (RBV) debido a que no son eficaces como monoterapia además de que desarrollan problemas neurológicos como depresión y ansiedad.

Por otra parte, Lens y Alfaro explican que la Ribavirina se administra vía oral en presentación de cápsula, tableta o en solución, generalmente dos veces al día. Los autores hacen mención de que este medicamento no presenta actividad ante el virus de la hepatitis C a no ser que se emplee en combinación con los medicamentos interferones realizando su actividad antiviral inhibiendo la acción de la ADN/ARN polimerasa (dependiendo del tipo de virus), además este fármaco inhibe la guanilación del ARN mensajero viral.

En cuanto a efectos secundarios, los autores indican que son recurrentes la tos, pérdida de peso, dificultad para dormir y concentrarse, también se desarrollan malestares digestivos como vómitos, diarrea, estreñimiento y acidez gástrica. Además, advierten que este medicamento está contraindicado en sujetos con patología cardíaca y en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; recomiendan valorar el riesgo beneficio en niños menores de tres años ya que se pueden desarrollar problemas de crecimiento.

Salvatierra explica que con la terapia dual (PEG-IFN/RBV) muchas veces no se obtenían resultados favorables y se manejaban bajas tasas de respuesta viral sostenida (RVS), dicha tasa varía dependiendo del genotipo de VHC ya que los genotipos 1 y 4 (RVS de un 50%) presentan mayor resistencia a este tipo de terapia que los genotipos 2 y 3 (RVS de un 80%). Señala que con la combinación de estos dos medicamentos más un AAD dichas tasas aumentaron un 30% en los pacientes que son tratados por primera vez y en un 50% en pacientes infectados que han fracasado con la terapia convencional.

Este tipo de terapia dual puede llegar a extenderse hasta por un año o más convirtiéndose en algo molesto para las personas que la requieran, además propicia efectos no deseados graves como lo son la trombocitopenia e hipoalbuminemia y está contraindicado en pacientes cirróticos y con trasplante hepático debido a que puede aumentar la presión portal haciendo que muchas personas no puedan recibir el tratamiento.

La terapia convencional generalmente se consideraba tediosa por las personas que requerían de esta por los efectos secundarios que desarrollaban además de la complicación en la administración de los medicamentos que componen dicha terapia, por esta razón, en muchas ocasiones se presentaba fracaso en el tratamiento de la enfermedad debido a la falta de cumplimiento al esquema establecido en sus centros de salud.

Por otra parte, debido a los inconvenientes que representaba la terapia convencional se introdujo una terapia basada en medicamentos antivirales de acción directa sin la presencia de Interferones ni Ribavirina. La OMS indica que este tipo de terapia es empleada en personas mayores de 12 años y se recomienda que los sujetos que están siendo tratados por primera vez contra el virus de la hepatitis C sean tratados con AAD en monoterapia.

Bersoff y sus colaboradores en su análisis mencionan que con la disponibilidad de nuevos agentes antivirales de acción directa para el VHC, los pacientes ahora tienen muy alta probabilidad de alcanzar tasas de RVS favorables, con menos efectos secundarios; disminuyendo en gran medida la mortalidad relacionada con el hígado, carcinoma hepatocelular y la insuficiencia hepática.

Los escritores Barraón, Soler, Lorente, y Pérez destacan que con la introducción de los AAD se notó una mejoría considerable en el pronóstico de las personas afectadas por esta enfermedad; con estos medicamentos antivirales se manejan tasas de RVS de hasta un 100% para ciertos genotipos del VHC, con leves efectos secundarios y pocas interacciones medicamentosas convirtiéndose en una muy buena opción para los afectados por el VHC.

De igual manera Mucke y colaboradores en su análisis en cuanto a la reactivación del VHB durante la terapia antiviral de acción directa para la hepatitis C, mencionan que con la introducción de los AAD para el tratamiento de la infección por VHC, la erradicación viral ahora se puede conseguir en la mayoría de los pacientes con infección crónica por el VHC.

Sidney y Fried mencionan que en la actualidad se siguen creando nuevas moléculas con ciertas características, por ejemplo, son capaces de atacar a genotipos específicos del VHC, son efectivos para tratar personas que han fracasado con otras terapias o que son portadores de trasplantes; por otra parte, se indica que también son seguros en sujetos con insuficiencia renal y con daño hepático significativo. Destacan que este tipo de medicamentos pueden ser administrados en pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Lens y Alfaro indican que este tipo de terapia libre de Interferón por lo general es administrada en periodos cortos de tiempo (8 a 12 semanas), son indicados dependiendo de cuál genotipo de VHC es el responsable de la infección, sin embargo, indica que actualmente existen opciones pangeotípicas. Además, mencionan que la industria farmacéutica está creando medicamentos con varios ADD en un solo comprimido lo que hace que la terapia sea menos tediosa para la persona al administrar menos cantidad de medicamentos al día.

Barrajón, Soler, Lorente, y Pérez explican que los medicamentos AAD suelen presentar efectos secundarios muy leves como lo son fatiga, cefalea y náuseas lo que permite que las personas puedan seguir con su plan de tratamiento; no obstante, la principal limitante de estos medicamentos es el costo, pero se han podido abaratar los precios con la creación de genéricos de ciertos AAD.

Los autores Sidney y Fried describen que los medicamentos antivirales de acción directa están contraindicados en sujetos que estén bajo regímenes con inductores del citocromo p450 como lo son la Carbamazepina, Rifampicina y la hierba de San Juan debido a que se producen variaciones de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos AAD ya que el metabolismo de los AAD ocurre por medio de esta vía. Además, destacan que las terapias hormonales anticonceptivas y las estatinas podrían reducir su efecto ya que comparten la misma vía metabólica que los AAD.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda administrar medicamentos pangeotípicos durante 12 a 24 semanas a personas mayores de 12 años con infección crónica por el virus de la hepatitis C. Recomienda sofosbuvir/ledipasvir durante 12 semanas para los genotipos 1, 4, 5 y 6; sofosbuvir/ribavirina durante 12 semanas para el genotipo 2 y si se trata el genotipo 3, aplicar el mismo esquema durante 24 semanas. Por otro lado, la OMS indica que en niños menores de 12 años se debe de evitar la aplicación de interferones en su terapia por el VHC.

Sin embargo, según la AASLD el desarrollo de hepatitis clínicamente significativa debido a la reactivación del VHB, se da en aquellos tratados con AAD, no con la terapia basada en Interferón, ya que, a diferencia de los AAD, el IFN también ejerce un efecto inhibitorio sobre la replicación del VHB. Reportan casos de insuficiencia hepática debido a la reactivación del VHB que resulta en la necesidad de un trasplante de hígado en pacientes tratados con AAD.

Con relación a lo anterior, Jiang, Zhong y Li en su revisión mostraron que la tasa de reactivación de la hepatitis B fue del 3,8% en pacientes que recibieron terapia basada en antivirales de acción directa, mientras que la incidencia fue de 0% en pacientes que recibieron terapia basada en Interferón y Ribavirina.

De igual manera, Mucke y colaboradores, establecen que el riesgo de reactivación se da en pacientes que sean tratados con terapias antivirales de acción directa, no en los regímenes basados en Interferón, explicando que este hecho se da porque a diferencia de los AAD, el interferón también suprime la replicación del VHB y podría conducir a una respuesta viral sostenida considerable ante el VHB después de 48 semanas de tratamiento.

Este análisis con 1621 casos de reactivación debida al tratamiento con AAD contra la hepatitis C recolectados del 2010 al 2017, determinó que la proporción de sujetos con reactivación del VHB fue de 24% en infectados por VHB crónico y de 4% en las personas con infección por el VHB resuelto. De igual forma se determinó que el riesgo de reactivación del VHB y del desarrollo de hepatitis debida a esta adversidad no difirió significativamente en personas con cirrosis frente a los que no presentaban cirrosis.

Además, establecen que en cuanto a los sujetos con el ADN de la hepatitis B por debajo del límite inferior el riesgo de reactivación fue significativamente inferior que en aquellos con los niveles de ADN del VHB elevados. También concluyen que de las 242 personas con VHB crónico, tres tenían insuficiencia hepática de los cuales, uno requirió de trasplante hepático; por otro lado, los sujetos (1379) que presentaban hepatitis B resuelto, no se informó de ninguna complicación clínica.

Este tipo de medicamentos AAD tienen la capacidad de establecer la infección por el virus de la hepatitis B cuando son administrados a personas con dicho virus inactivo. Del año 2013 al 2016 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha recibido 29 reportes a sobre casos

de reactivación provenientes de coinfectados por el VHB/VHC, de esta manera recopilaron los medicamentos implicados en dicha adversidad.

**Tabla 31. Antivirales de acción directa implicados en la reactivación del VHB.**

Marca	Principio (s) activo (s)	Fabricante
Daklinza	Declatasvir	Bristol-Myers Squibb
Epclusa	Sofosbuvir, Velpatasvir	Gilead Sciences
Harvoni	Ledipasvir, Sofosbuvir	Gilead Sciences
Olysio	Simeprevir	Janssen
Sovaldi	Simeprevir	Gilead Sciences
Technivie	Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir	Abbvie
Viekira Pak	Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir	Abbvie
Viekira Pak XR	Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir	Abbvie
Zepatier	Elbasvir y Grazoprevir	Merck Sharp Dohme

Fuente: Food and Drug Administration. (2016). “Comunicado de la FDA sobre Seguridad de los Medicamentos”

Por otra parte, en la investigación de Bersoff y colaboradores, se establece que generalmente la reactivación del virus de la hepatitis B, posterior a la terapia antiviral, se da de 4 a 8 semanas de haber iniciado con estos medicamentos. Se indicó que dicha reactivación ocasiona considerable daño hepático, que en ocasiones ameritó de la hospitalización de la persona infectada.

Sin embargo, la AASLD establece que otra característica importante de la reactivación del VHB en pacientes tratados con AAD es el momento en que ocurre. Se informó que la reactivación del VHB en los estudios en los que los pacientes fueron tratados con terapia basada en AAD libre de IFN se produjo principalmente 4 a 12 semanas durante el tratamiento).

En esta investigación explican que un aumento de los niveles de transaminasas séricas durante o después de la administración de la terapia antiviral, levanta la sospecha de la reacción adversa desarrollada por los medicamentos AAD contra el VHC. Se recomienda que en caso de sospecha de reactivación del virus de la hepatitis B se debe suspender de inmediato la terapia antiviral e iniciar con tratamiento anti-VHB.

Por esta razón, la AASLD recomienda que todos los pacientes que inicien la terapia antiviral de acción directa contra el VHC deben ser evaluados para detectar la coinfección por el VHB por

medio del análisis del ADN viral y pruebas de HBsAg, y para evidencia de infección previa con pruebas de anti-HBs y anti-HBc.

De igual manera, la asociación recomienda la vacunación contra el VHB para todas las personas susceptibles a reactivación. Se destaca que la positividad de HBsAg no representa una contraindicación para la terapia AAD contra el VHC, simplemente se debe comenzar (al mismo tiempo o antes) con la terapia anti-VHB cuando se inicia el tratamiento contra el VHC.

En cuanto al mecanismo por el cual se da la reactivación del VHB a causa de AAD no se encontraba bien establecido hasta hace poco tiempo. Monte y colaboradores en el 2016 explican que el VHB y el VHC tienen la capacidad de replicarse en el mismo hepatocito sin interactuar entre ellos. Los autores plantean la hipótesis de que la reactivación viral a causa de antivirales de acción directa se da debido a que estos medicamentos actúan únicamente contra el VHC, sin efecto inhibitorio sobre el virus de la hepatitis B, al realizar su acción se puede desbalancear el equilibrio existente entre los dos virus en las células hepáticas y desencadenar un aumento de la replicación del VHB inactivo.

Posterior a esto, en 2017 Bersoff y sus colaboradores explican este mecanismo patológico desde un punto de vista diferente, indican que una posible explicación de esta reactivación viral es que la replicación activa del VHC produce un estado inmune del huésped favorable para el control de la replicación del VHB, la administrar la terapia con AAD se interrumpe este estado inmune y, por consiguiente, el VHB puede evolucionar.

En este artículo además se menciona que existe otro posible mecanismo refiriéndose al expuesto anteriormente por Monte y colaboradores, e indican que en la actualidad los mecanismos moleculares implicados en la interferencia del HBV con el HCV siguen siendo controvertidos y comprendidos de forma incompleta.

También en el estudio realizado por Jiang, Zhong y Li explican que la replicación viral del VHB puede suprimirse en pacientes con infección por el VHC y la supresión rápida de la carga viral del VHC por el tratamiento con AAD puede crear un ambiente permisivo para la replicación del VHB, lo que resulta en la reactivación del VHB.

Por último, la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado en el 2018 determinó que los individuos coinfectados por VHB / VHC son susceptibles a un proceso

llamado interferencia viral en el que un virus puede interferir con la replicación del otro virus estableciendo este como el mecanismo patológico definitivo. Además, recomiendan que estos pacientes deben permanecer en constante vigilancia debido a que cuando se trata uno o ambos virus con medicamentos antivirales, se corre riesgo de un aumento en los niveles de ADN del VHB o de ARN del VHC.

En línea con esta hipótesis, un estudio realizado por Wiegand y colaboradores en el que se examinaron 85 personas coinfectadas por el VHB/VHC explican más a detalle este efecto ejercido por el VHC sobre el VHB, explican que no sólo el ADN del VHB se ve inhibido por el VHC si no también se mostraron niveles más bajos de HBsAg cuando aumentaba el ARN del VHC. Sugirieron que este hecho no se da por interacciones directas entre ambos virus, sino que está mediado por los mecanismos inmunes indirectos (respuesta inmune del huésped) en personas coinfectados con VHB / VHC.

Bersoff y colaboradores establecen que la reactivación viral a causa de AAD, con la adecuada selección del tratamiento anti VHB, es un evento adverso manejable. Por esto, considerando la facilidad para erradicar la infección por VHB reactivado cuando se detecte tempranamente y el análisis del riesgo beneficio de esta terapia antiviral, se llegó a la conclusión de que los antivirales de acción directa siguen siendo un tratamiento seguro y altamente eficaz para la infección por VHC.

En otro contexto, la reactivación del virus de la hepatitis B también puede ser desarrollada al tratar sujetos con Mieloma Múltiple (MM) que presentan el VHB oculto o inactivo, con medicamentos inmunomoduladores como lo son la Lenalidomida y la Polidomida. El Ministerio de Salud de Chile establece que durante la vigilancia post comercialización de la Lenalidomida se ha reportado reactivación viral; a pesar de que son pocos los casos con los que cuentan, varios de ellos progresaron a falla hepática.

Según el análisis realizado por Borja, Morán, Correa, y Estrada el Mieloma Múltiple es una patología muy difícil de erradicar, el principal objetivo de su tratamiento farmacológico es aumentar la supervivencia de la persona, libre de síntomas, para poder brindarle una buena calidad de vida; todo esto depende del diagnóstico precoz para así aplicar la terapia lo más tempranamente posible antes del desarrollo de anemia y otras complicaciones vinculadas con este tipo de cáncer.

Por otro lado, Tsukune y colaboradores en su estudio que analizaba la incidencia y factores de riesgo de reactivación del VHB en pacientes con Mieloma Múltiple, estos indicaron que en su población de estudio (5078 personas) un 15% presentaban antecedentes de hepatitis B resuelta y de esta muestra, un 7,7% desarrolló reactivación a causa del tratamiento farmacológico con IMiDs, evidenciando que existe una gran cantidad de personas que corren riesgo de desarrollar dicha complicación a causa del manejo de su enfermedad actual.

Estos autores además describen que hay factores que pueden llegar a favorecer a que se dé la reactivación viral como lo son niveles de albúmina sérica elevada, edad siendo las personas de edad avanzada los más afectados y personas que recibieron trasplante de médula ósea, siendo este último el que representa mayor riesgo.

La Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia explican que el tratamiento farmacológico para esta neoplasia hace unos años se basaba solamente en diferentes esquemas de quimioterapia; el Melfalán en combinación con Prednisona era el esquema citotóxico más utilizado, pero como es de esperar, la quimioterapia afecta células sanas y órganos esenciales como el corazón y los riñones convirtiéndose en un tratamiento indeseado por los pacientes.

Comentan que posterior a esta terapia, debido a los inconvenientes por citotoxicidad, el tratamiento se centró en la administración de Dexametasona y Talidomida, sin embargo este fármaco tenía el inconveniente que representa un alto riesgo de desarrollar problemas en el desarrollo del feto o producir la muerte del mismo tanto en mujeres embarazadas como en edad fértil; de igual manera recomiendan que se debe tener precaución al administrar este medicamento en hombres ya que la Talidomida se secreta en el semen, poniendo en riesgo a su pareja.

Los escritores Fernández, Fernández, Cabalero, y Córdoba indican que con la introducción de los nuevos medicamentos inmunomoduladores (IMiDs) derivados de la Talidomida (Lenalidomida y Polidomida), se logró evitar los complicados efectos secundarios de los medicamentos citotóxicos y con una efectividad hasta 200 mayor que las terapias farmacológicas habituales basadas de Talidomida. Explican que, debido a la similitud estructural de los IMiDs con la Talidomida, los problemas teratogénicos siguen siendo una problemática, por este motivo están contraindicados en embarazo y periodo de lactancia.

De igual manera, Holstein y McCarthy en su análisis establecen que la combinación de Lenalidomida con dosis bajas de Dexametasona administrados semanalmente, presenta tasas de respuesta global de hasta un 91% y un perfil de efectos secundarios bastante reducido. Gracias a esta excelente respuesta, este esquema reemplazó a la Talidomida con Dexametasona como el régimen farmacológico más comúnmente utilizado en el tratamiento de inducción de personas recién diagnosticadas con mieloma múltiple.

Lacy y McCurdy, en la publicación respecto al buen uso de la Pomalidomida, establecen que los IMiD ejercen sus efectos anticancerígenos de varias maneras, incluida la inhibición de la producción de citocinas, la inmunomodulación y la interacción con la médula ósea y el microambiente tumoral. Los IMiD también han demostrado efectos citotóxicos directos, incluida la inhibición del factor nuclear y la inducción de apoptosis a través de la vía de la caspasa 8. Los mecanismos inmunomoduladores incluyen la estimulación de las células T citotóxica y una mayor actividad de las células asesinas naturales (NK).

Además, en este mismo análisis se destaca que la proliferación y supervivencia de las células de mieloma múltiple no se ve afectada en gran medida por la acción de la Talidomida sobre las mismas, mientras que con la administración de Lenalidomida y Pomalidomida, se provoca tanto la detención del ciclo celular como la apoptosis de las células del mieloma.

Por otra parte, Moreno y Rodríguez en su artículo referente al efecto de la Talidomida en la terapia para el Mieloma Múltiple, señalan que este fármaco y sus derivados al combinarse con Dexametasona, se ve estimulada la activación de las caspasas 8 y 9 induciendo de manera efectiva a la apoptosis celular.

De igual manera, en este artículo se señala que la Lenalidomida por sí sola activa las caspasas 3 y 8 las cuales son responsables de su efecto antiangiogénico. Con la combinación de este agente con Dexametasona se favorece la apoptosis celular y, por ende, se obtienen mejores resultados en el tratamiento de esta enfermedad.

Los autores Fernández, Fernández, Cabalero, y Córdoba indican que la Pomalidomida se utiliza en combinación con Dexametasona para realizar una acción más efectiva en cuanto a la apoptosis de las células tumorales. Además, explican que este medicamento presenta alta capacidad

de inhibir la adhesión de las células del MM con el estroma celular en la médula espinal y presenta mayor capacidad de inhibir el factor de necrosis tumoral en comparación a la Talidomida.

En el estudio realizado por Holstein y McCarthy sobre la experiencia clínica en el uso de inmunomoduladores en el mieloma múltiple se establece que la combinación de Pomalidomida y Dexametasona tuvo una tasa de respuesta global del 40% en pacientes refractarios a la Lenalidomida y del 37% en pacientes refractarios a la Talidomida, demostrando buenos resultados en el manejo de este grupo de personas que han fallado a terapias previas.

Moreno y Rodríguez explican que estos medicamentos se emplean tanto en la terapia de inducción para personas recién diagnosticadas con Mieloma Múltiple, como también en pacientes que ya han recibido otras terapias. Además, recalcan que la Lenalidomida es el único fármaco aprobado por la FDA para utilizarlo como mantenimiento después de realizado el trasplante de médula ósea para evitar que se dé nuevamente una proliferación y progresión de las células cancerígenas.

En cuanto a efectos indeseables, estos autores indicaron que los inmunomoduladores tienden a producir diarreas, sarpullidos, cansancio, neutropenia, bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas, este último haciéndose notar por medio de hemorragias e infecciones recurrentes. Además, explican que los IMiDs presentan riesgo de producir un mal desarrollo del feto en periodo de gestación, así como también la pérdida del embarazo por muerte del bebé.

De igual manera, Richardson y colaboradores establecen que al combinar fármacos inmunomoduladores con corticoesteroides, no se ve variación alguna en la incidencia en el desarrollo de efectos adversos; por otra parte, los que se desarrollan, generalmente no provocan la discontinuidad del tratamiento, los autores manifiestan que esto se dio solo en un muy reducido grupo de personas.

**Tabla 32. Incidencia en efectos adversos de la terapia Pomalidomida con/sin Dexametasona**

Efecto Adverso	Pomalidomida + Dexametasona (n=112)	Pomalidomida (n=107)
Neutropenia	41	48
Anemia	22	24

**Tabla 33. Continuación de Incidencia en efectos adversos de la terapia Pomalidomida con/sin Dexametasona**

Trombocitopenia	19	22
Leucopenia	10	7
Linfopenia	7	2
Neutropenia febril	3	5
Neumonía	22	15
Fatiga	14	11
Disnea	13	8
Dolor de espalda	10	14
Infección urinaria	9	2
Septicemia	5	6
Deshidratación	5	5
Fala renal aguda	5	8
Debilidad muscular	4	6
Aumento de creatinina en sangre	3	6
Confusión	3	7
Hipercalcemia	1	10
<b>Efectos adversos que conducen a una reducción de dosis en <math>\geq 5\%</math> de los pacientes</b>		
Trombocitopenia	5	9
Neutropenia	4	7
<b>Efectos adversos que conducen a la interrupción de la terapia en <math>\geq 5\%</math> de los pacientes</b>		
Neutropenia	9	14
Trombocitopenia	5	11
Neumonía	18	12

**Tabla 34. Continuación de Incidencia en efectos adversos de la terapia Pomalidomida con/sin Dexametasona**

Infección del tracto respiratorio superior	5	9
Fatiga	8	4
Pirexia	6	2
<b>Efectos adversos que conducen a la discontinuidad de la terapia en <math>\geq 5\%</math> de los pacientes</b>		
Aumento de creatinina en sangre	1	1
Falla renal aguda	1	2

**Fuente: Richardson, et al. (2014). “Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study”**

Fernández, Fernández, Cabalero y Córdoba hacen destacar que los IMiDs poseen una potencia hasta 200 veces mayor en cuanto a la inducción de la apoptosis de las células tumorales malignas, adhesión de células cancerígenas al estroma medular y aumento de la respuesta inmune anti tumoral en comparación con la Talidomida; además mencionan que estos fármacos presentan menor incidencia de reacciones adversas como somnolencia, estreñimiento y neuropatías, sin embargo la mielosupresión es más frecuente con este tipo de medicamentos.

Calabrese, Zein y Vassilopoulos indican que la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que se sometan a terapias con medicamentos inmunomoduladores es una problemática de gran importancia clínica. Establecen que, en los últimos años, la mayoría de informes de esta adversidad provienen principalmente de personas con enfermedades oncológicas.

La razón de dicha reactivación por la terapia con inmunomoduladores, los autores Calabrese, Zein y Vassilopoulos explican que la reactivación de la replicación del virus de la hepatitis B es ocasionada por medio de dos mecanismos. Primeramente, la combinación de inmunomoduladores con corticoides ocasiona el estímulo de un factor en el ADN del VHB que promueve la replicación del mismo. Se cree que, en esta primera hipótesis del mecanismo patológico, el culpable de la reactivación es el fármaco corticoide.

En segundo lugar, se plantea que por una variación en la respuesta inmunológica del organismo de la persona ocasionada por el efecto inmunomodulador de los IMiDs, hace que el virus no tenga oposición por parte del sistema inmunitario y así aumente su tasa de replicación viral. Al retirar la terapia inmunomoduladora se produce una respuesta exagerada por parte del sistema inmune ante el virus, lo que provoca el daño hepático y la creación de un ambiente favorable para la evolución del virus.

Mya y colaboradores en su estudio con 273 personas con MM reafirman que cuando se suspende la terapia inmunomoduladora, la recuperación de la competencia inmunitaria del huésped y una respuesta inmunológica exagerada, mediada por células T al aumento de la carga viral del VHB durante el período de inmunosupresión puede provocar daño hepático de gravedad variable, favoreciendo la evolución del virus.

Por este motivo, Ataca y colaboradores indican que la reactivación de la hepatitis B se presentó más en pacientes tratados con Lenalidomida y Dexametasona en comparación a la Lenalidomida en monoterapia, este agente inmunomodulador puede asociarse con una baja tasa de reactivación del VHB por sí sólo.

Del mismo modo, el estudio realizado por Tsukune y colaboradores determinó que la Lenalidomida y Pomalidomida como monoterapia tiene una baja incidencia de reactivación, aun así, si se han llegado a presentar informes. Este efecto secundario se vio aumentado cuando se aplica terapia combinada con corticoides.

En cuanto a la profilaxis para evitar la reactivación, los autores Takayama, Sato, Ikeda y Fujiki señalan que el riesgo de reactivación va a depender del estado de la infección del VHB antes de iniciar el tratamiento, el tipo de medicamento que se va a administrar y razón por la cual se utilizara el mismo. Además, se menciona que en cuanto a factores del huésped el sexo masculino, edad avanzada, presencia de hepatopatías como cirrosis, enfermedades concomitantes como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis D (VHD) favorecen la reactivación del VHB.

Por esta razón la AASLD recomienda probar el estado del VHB antes de comenzar los AAD para VHC y además indican que las pruebas para detectar el ADN del VHB sigue siendo controvertida ya que en su revisión encontraron que algunos sujetos coinfectados y con hepatitis C

crónica, tenían un ADN de VHB indetectable o muy bajo al inicio, de igual manera experimentaron reactivación de VHB y hepatitis debido a la reactivación de VHB.

Esta asociación recomienda que es importante tener una serología del virus de la hepatitis B por medio de la detección del antígeno de superficie y anticuerpos contra el VHB, esto en todos los pacientes con hepatitis C crónica antes de iniciar la terapia oral con antivirales de acción directa.

**Tabla 35. Profilaxis en personas inmunomodulados.**

Estado	Grupo de riesgo	Profilaxis recomendada
AgHBs +	Bajo	Opcional, controlar AND del VHB.
	Moderado	Si
	Alto	Si
Anti-HBc + (AgHBs -)	Bajo	Opcional
	Moderado	Opcional
	Alto (corticoides durante $\geq 4$ semanas)	Si

**Fuente: American Association for the Study of Liver Diseases. (2016). “Estrategias para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis B sometidos a terapia inmunomoduladora: ¿es suficiente usar lamivudina?”**

De igual forma, los autores Jiang, Zhong y Li establecieron que el riesgo de reactivación del VHB se analizó en función del nivel de ADN del virus de la hepatitis B, encontrando que la tasa de reactivación del VHB en pacientes con ADN de VHB no detectable no difería de la de aquellos con ADN de VHB detectable que reciben terapia basada en AAD.

Sin embargo, en este análisis se indicó que los sujetos con infección previa por VHB que reciben tratamiento con antivirales de acción directa para la hepatitis C, especialmente aquellos con antígeno de superficie del VHB negativos, se debe controlar el nivel de ALT y el nivel de ADN del virus de la hepatitis B.

De acuerdo con la directriz de AASLD y IDSA, se debe iniciar el tratamiento profiláctico anti-VHB en aquellos con infección activa por VHB, es decir, ADN viral mayor a 2000 UI/ml en pacientes con HBeAg negativo crónico. Sin embargo, establecen que en su análisis, la mayoría de pacientes no cumplían con su criterio para iniciar el tratamiento contra la hepatitis B antes de la terapia antiviral; como resultado estos pacientes sufrían la reactivación del VHB.

Esta afirmación está respaldada por un reciente estudio observacional posterior a la comercialización de AAD en el que la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica con reactivación del VHB tenían un ADN del VHB en suero basal no detectable y el inicio del tratamiento anti-VHB se retrasó en siete de 16 sujetos, lo que resultó en cuadros graves de hepatitis.

De igual manera, Mucke y colaboradores establecen que dadas las altas tasas de reactivación del VHB que se presentaron en su estudio con 1621 sujetos, sus resultados apoyan el uso de la profilaxis antiviral en pacientes con VHB crónica y coinfección por VHC, particularmente en pacientes con ADN del VHB cuantificable ( $\geq 20$  UI / ml) ya que parecen presentar riesgo sustancialmente mayor de desarrollar hepatitis relacionada con la reactivación. De igual manera, recomiendan que con las personas sin ADN viral cuantificable, un control más frecuente de las concentraciones de ALT (cada 4 semanas) y del ADN viral podría ser suficiente; si se presentan elevaciones de estos se debe aplicar medicamentos anti-VHB.

Los autores indicaron que esta terapia profiláctica ante la reactivación del virus de la hepatitis B debe ser administrada durante al menos 12 meses en conjunto con pruebas de función hepática y el ADN del VHB, y la persona debe seguir en control de estos factores por los menos 12 meses después de la retirada de la profilaxis.

Por el contrario, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomienda la terapia antiviral contra el VHB (Entecavir y Tenofovir) concomitante, al menos 12 semanas después de la terapia con AAD, en pacientes con hepatitis C crónica infectados por el virus de la hepatitis B oculto y HBsAg positivos.

Ataca y colaboradores en su estudio se analizó si la profilaxis ante la reactivación del VHB representaba un aspecto considerable en pacientes hepatitis B inactiva y con mieloma múltiple que se sometían a terapia con Lenalidomida para esta enfermedad; indican para esto se debe emplear Lamivudina ya que disminuye considerablemente la reactivación viral, demostrando eficacia y seguridad para este tipo de personas.

Mya y colaboradores de igual manera indican que se ha demostrado que el tratamiento profiláctico contra la reactivación del VHB debe realizarse con Lamivudina, un análogo de purina que suprime eficazmente la replicación del VHB, reduce la incidencia de reactivación del VHB; en este estudio se administró 100mg/día antes del comienzo del tratamiento de inducción y se

mantuvo durante 6-12 meses después de la retirada de la terapia con IMiDs. Además, los autores indican que esta terapia reduce el riesgo de que se de esta adversidad, pero no lo evitará en un 100%.

Se menciona que la probabilidad de reactivación del virus de la hepatitis B durante la terapia profiláctica es significativamente menor (8.6%) en comparación con 50.6% de los pacientes sin profilaxis. Se sugiere que este pequeño porcentaje de inefectividad puede deberse a la rápida resistencia que desarrolla el VHB ante la Lamivudina. Se sugiere que el uso inicial de antivirales más nuevos como Entecavir o Tenofovir, que son más potentes y tienen tasas más bajas de resistencia, podría considerarse en pacientes con MM.

**Tabla 36 Personas que desarrollaron reactivación con/sin Lamivudina profiláctica.**

Sujeto	Viremia antes de IMiDs	Lamivudina profiláctica	Viremia en la terapia de inducción	Reactivación
1	No	No	Si	Se mantuvo por 5 meses. Murió.
2	No	No	Si	Se mantuvo 3 meses. Recuperada
3	No	Si	No	Se presentó 3 años después. Recuperada

**Fuente: Mya. (2014). “Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection”**

En este estudio se destaca que la administración simultánea de Lamivudina no interrumpió el tratamiento de inducción para el MM, ni afectó la recolección de células madre para los sujetos destinados a trasplante de médula ósea. Se observó la reactivación del VHB entre los sujetos que recibieron la inducción con Lenalidomida y Dexametasona, estos fueron sometidos a la administración inmediata de Lamivudina tras la detección de la viremia del VHB y no se informó ninguna lesión hepática en ellos.

En el mismo sentido, Manzano destaca que la terapia profiláctica es la mejor manera de combatir la reactivación del virus de la hepatitis B, esta se realiza con la administración de análogos nucleotídicos, iniciándose de 1 a 2 semanas antes del tratamiento con el medicamento causante de dicha adversidad, manteniéndose durante toda la terapia y se debe de extender al menos por 6

meses después de terminada la administración de estos medicamentos ya que la reactivación puede surgir meses e incluso años después de la conclusión de estas terapias.

Las guías actuales de la AASLD y de la Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL) recomiendan iniciar la profilaxis antivírica al menos una semana antes del inicio de la terapia inmunomoduladora y continuarla hasta transcurridos seis meses desde su finalización, como mínimo; mientras que las guías de la EASL la única variante en comparación a estas indicaciones es que debe de continuarse durante los 12 meses siguientes a la suspensión de la terapia con IMiDs.

La existencia de reactivaciones tardías, especialmente en personas con concentraciones iniciales muy elevadas de ADN del VHB, respaldan la mayor duración de la profilaxis. Cuando la profilaxis antivírica se suspende antes de 12 meses después de finalizar la terapia inmunomoduladora, una estrategia adecuada que recomienda la AASLD es controlar la reactivación mediante determinaciones seriadas de ADN del VHB.

En una publicación realizada por la AASLD se indica que la Lamivudina fue el primer antiviral oral autorizado y por lo tanto existe una amplia experiencia en la profilaxis de pacientes que reciben tratamiento inmunomodulador respaldado por gran cantidad de metanálisis que realizaban comparaciones con personas no tratadas con profilaxis, con una reducción de alrededor del 80 % en la tasa de reactivación del VHB y de los brotes asociados de hepatitis.

Sin embargo, establecen que el riesgo de resistencia a Lamivudina es de un 10 - 20% en tratamientos de hasta un año de duración, siendo estos porcentajes más altos si la duración del tratamiento se prolonga o si la concentración inicial de ADN del VHB es alta. Establecieron que si una persona previamente tratados con Lamivudina o Telbivudina vuelven a recaer en la infección por el VHB, deberán recibir Tenofovir, que es el fármaco más eficaz para los que desarrollaron resistencia previa.

Mencionan que en base a la eficacia antivírica de Entecavir y Tenofovir en el tratamiento de pacientes con infección crónica activa por el virus de la hepatitis B, se prevé que estos fármacos sean eficaces en la profilaxis, sin embargo, esto no lo pueden confirmar ya que los estudios en los que se evalúan estos análogos nucleotídicos para la profilaxis son escasos.

Sin embargo, los autores Jiang, Zhong y Li en su metanálisis sobre la incidencia de reactivación del VHB en pacientes que recibían tratamiento con/sin interferón para el virus de la hepatitis C, establecieron que ninguno de los 39 pacientes que recibieron Entecavir o Tenofovir desarrollaron la reactivación del VHB, demostrando la efectividad de estos fármacos en la profilaxis para esta adversidad.

La Asociación Americana para el Estudio de Problemas Hepáticos establece que si se administra profilaxis antivírica contra el VHB, la reactivación del este será un evento infrecuente. Sin embargo, recomienda que en caso de que se presente esta adversidad la primera medida a realizar es retirar la terapia inmunomoduladora o antiviral de acción directa y comenzar con tratamiento para impedir la evolución del VHB.

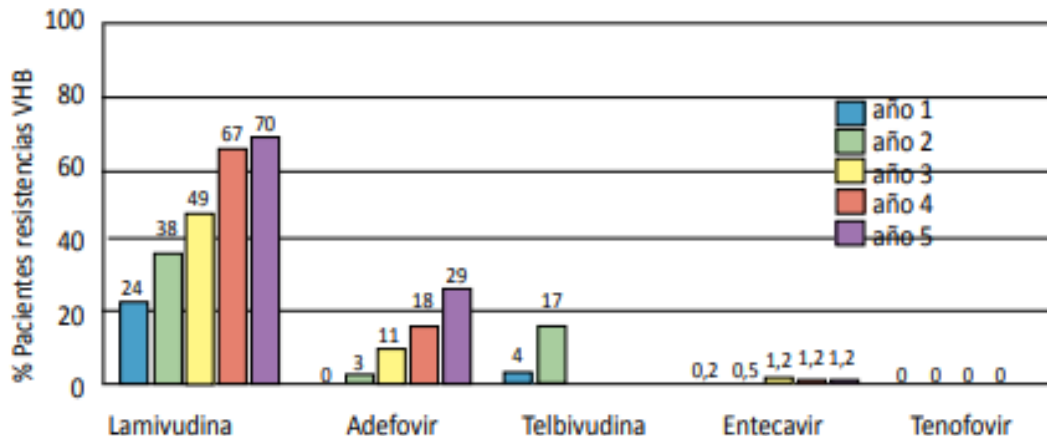
La AASLD en su artículo sobre estrategias para el tratamiento de personas infectadas por el virus de la hepatitis B que se someten a terapias inmunomoduladoras, establecen que cinco fármacos son los aprobados para la terapia anti-VHB por sus perfiles de eficacia y seguridad excelentes, todos ellos análogos nucleotídicos.

**Tabla 37. Opciones de tratamientos contra el VHB.**

Fármaco	Dosis diaria	Riesgo de resistencia al cabo de un año de tratamiento	Toxicidad	Monitorización recomendada
Lamivudina	100mg	20%	Pancreatitis	Amilasa sérica, en presencia de síntomas.
Adefovir	10mg	5%	Renal	Concentraciones de fosfocreatina cada 6 meses.
Telbivudina	600mg	20%	Miositis/miopatía	Creatina-cinasa, en presencia de síntomas.
Entecavir	0,5mg	0%	Ninguna	
Tenofovir	300mg	0%	Renal	Concentraciones de fosfocreatina cada 6 meses.

**Fuente:** American Association for the Study of Liver Diseases. (2016). “Estrategias para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis B sometidos a terapia inmunomoduladora: ¿es suficiente usar lamivudina?”

**Figura 28. Resistencia a los análogos nucleotídicos.**



**Fuente:** Cortés, Domínguez, Simón. (2013). “Hepatitis B.”

Esta asociación indica que los antivirales de preferencia para el tratamiento del VHB son Tenofovir y Entecavir, debido a su potente actividad antivírica y elevada barrera genética a la resistencia. En pacientes con enfermedad activa por el VHB, el tratamiento con Lamivudina, Adefovir o Telbivudina no está recomendado debido al riesgo considerablemente alto de resistencia asociado al uso crónico de dichos fármacos.

De mismo modo, Manzano destaca que la Lamivudina es muy buena opción, pero a pesar de aplicar este tratamiento se siguen presentando altas tasas de mortalidad (36%) debido a la resistencia que desarrolla rápidamente el virus ante este fármaco. Por esta razón, el autor determina que la manera más afectiva de atacar este problema es por medio de la profilaxis, no administrando el tratamiento cuando ya se está presentando la reactivación.

De igual manera Ataca y colaboradores establecen que el tratamiento de elección para personas que ya tienen desarrollada la reactivación del VHB se debe hacer bajo la administración de los antivirales Tenofovir y Entecavir, ambos específicos contra el virus de la hepatitis B.

**Tabla 38. Resultados de tratamiento una vez establecida la reactivación del VHB.**

Edad	Marcadores de hepatitis B antes de Lenalidomida	Marcadores de hepatitis B después de Lenalidomida	Tiempo transcurrido para reactivación a partir de inicio con Lenalidomida (meses)	Tratamiento (tiempo de administración (meses))	Respuesta al tratamiento
56	HBsAg-, HBeAg- AntiHBeAg-, AntiHBc- AntiHBS +	HBsAg +, HBeAg +, AntiHBeAg, AntiHBc +, AntiHBS-	11	Tenofovir (20)	Virus erradicado
74	HBsAg-, HBeAg- AntiHBeAg-, AntiHBc- AntiHBS +	HBsAg +, HBeAg +, AntiHBeAg- AntiHBc +, AntiHBS-	18	Tenofovir (52)	Respuesta parcial
45	HBsAg- HBeAg- AntiHBeAg- AntiHBc- AntiHBS +	BsAg +, HBeAg +, AntiHBeAg- AntiHBc +, AntiHBS-	16	Tenofovir (58)	Respuesta parcial
61	HBsAg-, HBeAg- AntiHBeAg-, AntiHBc- AntiHBS +	HBsAg +, HBeAg +, AntiHBeAg- AntiHBc +, AntiHBS-	13	Tenofovir (45)	Respuesta parcial
43	HBsAg-, HBeAg- AntiHBeAg +, AntiHBc- AntiHBS +	HBsAg +, HBeAg +, AntiHBeAg- AntiHBc +, AntiHBS-	7	Tenofovir (58)	Progreso de la enfermedad
67	HBsAg- HBeAg- AntiHBeAg- AntiHBc- AntiHBS +	HBsAg +, HBeAg +, AntiHBeAg- AntiHBc +, AntiHBS-	12	Tenofovir (66)	Progreso de la enfermedad

Fuente: Ataca. (2015).” Hepatitis B (HBV) Reactivation Rate and Fate Among Multiple Myeloma Patients Receiving Lenalidomide Containing Regimens: A Single Center Experience”

Respecto al momento de inicio del tratamiento profiláctico, la AASLD destaca que en un metanálisis donde evaluaron la eficacia de fármacos antivirales en el tratamiento de infecciones del VHB, se obtuvieron resultados similares en un periodo de 3 meses con Lamivudina y Entecavir.

Vinculado a esto, se analizó otro estudio con personas que recibieron Entecavir por presentar reactivación del VHB en ausencia de profilaxis, una proporción de 4 de 17 pacientes experimentaron brotes severos de hepatitis con niveles de ALT 10 veces por encima del límite superior a pesar del tratamiento anti-VHB. Con estos datos se sugirió que en los episodios de reactivación del VHB el tratamiento debe administrarse sin demora.

En cuanto a la elección del tratamiento para el virus de la hepatitis B, la AASLD recomienda que esta acción se base en la concentración inicial de ADN del VHB, los antecedentes de exposición previa a fármacos antivirales y la duración prevista de la terapia inmunomoduladora.

**Tabla 39. Elección de fármaco para tratamiento anti-VHB.**

Candidatos ideales para la profilaxis con Lamivudina	Candidatos razonables para la profilaxis con Lamivudina	Candidatos a los que es preferible tratar con Entecavir o Tenofovir.
ADN del VHB indetectable.	Concentración de ADN del VHB baja <2000 UI/mL.	Concentraciones elevadas de ADN del VHB.
Sin antecedentes de tratamiento previo con Lamivudina o Telbivudina.	Sin antecedentes de tratamiento previo con Lamivudina o Telbivudina.	Si hay antecedentes de tratamiento con Lamivudina o Telbivudina, Tenofovir.
Tratamiento de corta duración (<12 meses).	Tratamiento de corta duración (<12 meses).	Si no hay antecedentes de tratamiento con Lamivudina o Telbivudina, Entecavir.  Si se espera que el periodo del tratamiento se prolongue por más de 12 meses.

**Fuente: American Association for the Study of Liver Diseases. (2016). “Estrategias para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis B sometidos a terapia inmunomoduladora: ¿es suficiente usar lamivudina?”**

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

La reactivación del virus de la hepatitis B ocasionada por medicamentos inmunomoduladores (IMiDs) y fármacos antivirales de acción directa (AAD) es una adversidad que afecta al hígado provocando tanto complicaciones leves como lo son el aumento de aminotransferasas séricas, sin poner en peligro considerable la salud de la persona, como también induciendo patologías importantes como los son cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer hepático, en muchos casos ocasionando la muerte de la persona afectada.

Esta adversidad se puede desarrollar en personas que fueron infectadas por el virus de la hepatitis B con anterioridad. Entre ellos están los sujetos portadores inactivos del VHB, estos presentan niveles bajos de ADN vírico y transaminasas normales, el virus tiene poca actividad necroinflamatoria y hay altas probabilidades de mejoría con la administración de medicamentos anti-VHB.

De igual manera pueden ser afectadas las personas con el VHB oculto, en estos el virus de la hepatitis B permanece en tejido hepático o a nivel sérico en ausencia de HBsAg. El núcleo del hepatocito actúa como reservorio que en situaciones definidas, el virus recupera la capacidad de replicación para provocar una reinfección.

Por último, los coinfectados por el VHB/VHC, este tipo de infección en las personas requieren de terapia farmacológica con ADD contra el VHC. Generalmente la reinfección se presenta en las primeras semanas de tratamiento debido a que la terapia que está siendo administrada, no presenta actividad antivírica contra el VHB.

Además de exhibir estas características, estas personas pueden aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B al presentar factores como edad avanzada, obesidad, antecedentes familiares de infección por VHB, presencia de hepatopatías como cirrosis, consumo de alcohol y otras sustancias con actividad hepatotóxica e infecciones concomitantes por el VIH o VHD.

La Administración de Alimentos y Medicamentos advierte que la reactivación del virus de la hepatitis B se puede llegar a desarrollar por influencia de fármacos inmunomoduladores como Lenalidomida y Polidomida, como también a causa de una gran cantidad de los nuevos antivirales

de acción directa, entre ellos Sofosbuvir y Velpatasvir, al emplearlos en el tratamiento de las patologías para lo que son administrados habitualmente.

Los medicamentos inmunomoduladores desarrollan esta adversidad por medio de 2 mecanismos patológicos, en primer lugar, la combinación de IMiDs con corticoides ocasiona el estímulo de un factor en el ADN del VHB que promueve la replicación del mismo. Se cree que en esta primera hipótesis el culpable de la reactivación es el fármaco corticoide. Esto lo confirman estudios que indican que la reactivación de la hepatitis B se presentó más en pacientes tratados con Lenalidomida y Dexametasona en comparación con Lenalidomida solamente; este agente inmunomodulador administrado como monoterapia puede asociarse con una baja tasa de reactivación del VHB por sí sólo, sin embargo, se vería disminuida la efectividad del tratamiento.

En segundo lugar, se plantea que por una variación en la respuesta inmunológica del organismo de la persona con previa infección por el VHB, ocasionada por el efecto inmunomodulador de estos medicamentos, hace que el virus no tenga oposición por parte del sistema inmunitario y así aumente su tasa de replicación viral. Al retirar la terapia inmunomoduladora se produce una respuesta exagerada por parte del sistema inmune contra los hepatocitos reservorios del virus, lo que ocasiona daño hepático y la creación de un ambiente favorable para la evolución del virus.

Por otra parte, la reactivación viral a causa de los nuevos fármacos antivirales de acción directa se da debido a que estos agentes actúan únicamente contra el VHC, sin efecto inhibitor sobre el virus de la hepatitis B. Se conoce que el VHB y el VHC tienen la capacidad de replicarse en el mismo hepatocito sin interactuar entre ellos, al administrar este tipo de terapias antivíricas libres de interferón, se puede desbalancear el equilibrio existente entre los dos virus en las células hepáticas y desencadenar un aumento de la replicación del VHB inactivo.

Los nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD) presentan leves efectos secundarios, interactúan con pocos medicamentos y son altamente efectivos para el tratamiento de la infección por el VHC en comparación con las terapias convencionales para el manejo de esta enfermedad. Estos fármacos son seguros para personas que tienen trasplante hepático o que han fracasado con terapias convencionales como también para sujetos con insuficiencia renal o hepática; todo esto los ha convertido en la terapia de preferencia para la erradicación de esta infección en muchos países.

Con la terapia dual anti-VHC (PEG-IFN/RBV) las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) alcanzan de un 50 - 80%, con la administración de AAD se aumenta considerablemente las tasas de RVS alcanzando hasta un 100%, mejorando ampliamente el pronóstico de las personas afectadas por esta enfermedad. Además, a los individuos que se les administre la terapia convencional se les hace complicado el cumplimiento de la posología de la terapia, por esta razón en muchas ocasiones se presenta fracaso terapéutico debido a la falta de cumplimiento al esquema medicamentoso.

Con la utilización de los medicamentos inmunomoduladores (IMiDs) en el manejo de sujetos con Mieloma Múltiple se logró evitar los efectos secundarios de los medicamentos citotóxicos empleados en el tratamiento de esta neoplasia. Además, estos fármacos presentan una efectividad mucho mayor que la terapia basada en Talidomida. Son muy buenas opciones para personas recién diagnosticadas y además, la Lenalidomida es el único fármaco aprobado por la FDA para el manejo de personas con trasplante de médula ósea.

La terapia para el MM basada en la combinación de Lenalidomida con dosis bajas de Dexametasona, presenta tasas de respuesta global de hasta un 91% y un perfil de efectos secundarios muy reducido y de baja gravedad. Gracias a esta excelente eficacia y seguridad, este esquema reemplazó a la Talidomida con corticoesteroides como el régimen farmacológico más comúnmente utilizado en el tratamiento de esta neoplasia.

A pesar del riesgo que conlleva el uso de estos medicamentos en la población que presente probabilidades de desarrollar la reactivación viral, esto no se considera una contraindicación para este grupo de personas debido a la existencia de la terapia profiláctica como también del tratamiento para cuando ya está establecida dicha adversidad, dando excelentes resultados en el manejo los sujetos reinfectados.

La profilaxis contra la reactivación del VHB se debe emplear en personas con hepatitis B oculta o resuelta y en individuos con la enfermedad activa no tratados, se debe iniciar 1 a 2 semanas antes del tratamiento con el medicamento causante de dicha adversidad, mantenerse durante toda la terapia y se debe de extender al menos por 12 meses después de terminado el tratamiento; todo esto en conjunto con pruebas de función hepática y de niveles de ADN viral sérico. Dicha profilaxis se debe basar en antivirales específicos anti-VHB como lo son los análogos nucleotídicos Entecavir y Tenofovir, ambos son los que mejores resultados presentaron para este tipo de terapia.

Las guías de la AASLD establecen que el tratamiento para ya instaurada la reactivación del VHB, de igual manera, se basa en la familia de fármacos análogos nucleotídicos, contando con cinco fármacos aprobados para el tratamiento anti-VHB; de estos cinco medicamentos, destacan Entecavir y Tenofovir debido a su potente actividad antivírica y elevada barrera genética a la resistencia.

### **Recomendaciones**

Al Ministerio de Salud, se recomienda poner al tanto a la población del riesgo que conlleva la administración de este tipo de medicamentos.

A la CCSS, crear una guía para los médicos en la que se establezca como actuar con personas con riesgo de reactivación que requieran de este tipo de medicamentos.

Al colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, capacitar continua y exhaustivamente a los profesionales en farmacia respecto a las adversidades que desarrollan estos medicamentos al utilizarlos en la población con riesgo de reactivación.

A los profesionales en Farmacia, capacitarse para utilizar de la mejor manera los fármacos inmunomoduladores y los nuevos antivirales de acción directa.

Al Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, capacitar a los profesionales en salud, en cuanto a profilaxis, evaluación y tratamiento de las personas que puedan desarrollar o ya hayan desarrollado reactivación del VHB a causa de la terapia con estos medicamentos.

A los médicos especialistas en ambas enfermedades, se les aconseja trabajar conjuntamente con el profesional en farmacia, con conocimiento en efectos secundarios que pueden ser desarrollados a causa de los medicamentos.

A la Universidad Internacional de las Américas, incluir charlas, simposios o talleres para los futuros profesionales en salud, que les permita así, prepararse de la mejor manera en este tema.

A los futuros investigadores, se recomienda doblar esfuerzos para la realización de un trabajo más extenso y complejo, ya que el tema debe ser profundizado aún más.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abad, E., Vega, A., Rincón, D., Hernández, E., Mérida, E., Macías, N., . . . López, J. (2017). Eficacia de los antivirales de acción directa en la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* (Madrid).
- Abbas, Z. E., Isakov, V., Khan, A., Lim, S., Locarnini, S., Ono, S., . . . LeMair, A. (2015). Guía Mundial de la Organización Mundial de Gastroenterología. Obtenido de <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-spanish-2015.pdf>
- Acosta, H. (2017). Sofosbuvir/velpatasvir en Hepatitis C crónica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2016). Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular. España: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.
- American Association for the Liver Diseases. (2018). Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*.
- American Association for the Study of Liver Diseases. (2016). Estrategias para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis B sometidos a terapia inmunomoduladora: ¿es suficiente usar lamivudina? *Clinical Liver Diseases*, 1-5 .
- American Cancer Society. (2018). Etapas del mieloma múltiple. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
- Asmana, R. (2014). Human Interferon Alpha-2b: A Therapeutic Protein for Cancer Treatment. Hindawi.
- Asociación Catalana de Pacientes Hepáticos. (2018). Fármacos disponibles para el tratamiento de la Hepatitis C. Obtenido de <https://asscat-hepatitis.org/hepatitis-viricas/hepatitis-c/tratamiento-de-la-hepatitis-c/farmacos-disponibles-para-el-tratamiento-de-la-hepatitis-c/>

- Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. (2019). Tratamiento del mieloma. Obtenido de <http://www.aeal.es/mieloma-multiple-espana/7-tratamiento-del-mieloma/>
- Ataca, P. A. (2015). Hepatitis B (HBV) Reactivation Rate and Fate Among Multiple Myeloma Patients Receiving Lenalidomide Containing Regimens: A Single Center Experience. *Blood*.
- Barrajón, L., Soler, E., Lorente, L., & Pérez, J. (2016). Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. *Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy*, 243-250.
- Bersoff, S., Cao, K., Jason, M., Ajao, A., Jones, S., Meyer, T., & Brinker, A. (2017). Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Annals of Internal Medicine*, 792 - 798.
- Bolaños, R., Tejada, A., Sanabria, C., & Escobedo, S. (2017). Costo-efectividad de dos terapias antivirales para hepatitis B crónica en el Perú: entecavir y tenofovir. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*.
- Borja, J., Morán, C., Correa, R., & Estrada, R. (2014). Mieloma múltiple: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamiento con nuevos agentes y estidificación. Revisión de dos casos clínicos. *Revista Médica*, 87-94.
- Borja, J., Morán, C., Correa, R., & Estrada, R. (2014). Mieloma múltiple: aspectos biológicos, clínicos, dianóstico, tratamiento con nuevos agentes y estidificación. Revisión de dos casos clínicos. *Revista Médica*, 87-94.
- Brettler, D. (2019). Adefovir. Obtenido de <https://www.antiinfectivemedcs.com/antiviral-agents/adefovир/>
- Calabrese, L., Zein, N., & Vassilopoulos, D. (2016). Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 983-989.

- Calderón, J. (2015). Diseño de una herramienta pedagógica para la enseñanza de los remedios más usados en niños con Hepatitis Viral. Colombia: Universidad Nacional de Colombia.
- Cano, A., Cifuentes, L., & Amariles, P. (2017). Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 337-348.
- Chen, C., Lin, C., Hu, T., Hung, C., Tseng, P., Wang, J., & Lee, C. (2014). Entecavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation. *Journal of hepatology*, 1127-1134.
- Chen, G., Wang, C., Ji, D., Wu, V., Karlberg, J., & Lau, G. (2017). Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 13 - 26.
- Chen, W., Cheng, J., Chiang, P., Tsay, F., Chan, H., Chang, H., . . . Hsu, P. (2015). A Comparison of Entecavir and Lamivudine for the Prophylaxis of Hepatitis B Virus Reactivation in Solid Tumor Patients Undergoing Systemic Cytotoxic Chemotherapy. *Plos/One*.
- Collins, J., Kara, R., Charles, T., Cartwright, E., Pillai, A., Anania, F., & Farley, M. (2015). Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clinical Infectious Diseases*, 1304-1306.
- Collins, J., Kara, R., Terry, C., Cartwright, E., Pillai, A., Anania, F., & Farley, M. (2015). Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clinical Infectious Diseases*, 1304-1036.
- Cortés, L., Domínguez, M., & Simón, M. (2013). Hepatitis B. España: Unidad de Gastroenterología y Hepatología.
- Cunha, .. (2019). Vemlidy contra Baraclude. RxList.
- Drugs.com. (2017). Tyzeka. Obtenido de <https://www.drugs.com/tyzeka.html>
- Drugs.com. (2018). Epivir-HBV. Obtenido de [https://www.drugs.com/mtm\\_esp/epivir-hbv.html](https://www.drugs.com/mtm_esp/epivir-hbv.html)
- Estevez, E. (2016). Profilaxis de reactivación de VHB en inmunosuprimidos. *Revista Andaluza de Patología Digestiva* .

- European Medicines Agency. (2018). European Medicines Agency. Obtenido de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa>
- Fernández, D., Fernández, C., Caballero, A., & Córdoba, A. (2018). Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el tratamiento de mieloma múltiple. *Revista médica de Chile* , 1444-1451.
- Fink, E., & Ebert, B. (2015). The novel mechanism of lenalidomide activity. *Blood*, 2366-2369.
- Food and Drug Administration. (2016). Comunicado de la FDA sobre Seguridad de los Medicamentos. Estados Unidos.
- Fung, J., Seto, W., Lai, C., & Yuen, M. (2013). Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*.
- Fung, J., Seto, W., Lai, C., & Yuen, M. (s.f.). Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *Gastroentero*.
- Gador. (2019). Harvoni. Obtenido de <https://www.gador.com.ar/productos/harvoni/#0>
- Gallo, S., Caraballo, C., Orozco, M., & Muñoz, O. (2017). Tratamiento actual y nuevas terapias contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B. *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopía digestiva, Coloproctología y Hepatología.*, 131 - 140.
- Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* , 47-55.
- Group/Gilead Sciences, Inc. (2017). Gilead Receives Approval in Canada for VOSEVI™ (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) for Re-treatment of Certain Patients with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. Obtenido de <https://www.newswire.ca/news-releases/gilead-receives-approval-in-canada-for-vosevi-sofosbuvirvelpatasvirvoxilaprevir-for-re-treatment-of-certain-patients-with-chronic-hepatitis-c-virus-hcv-infection-640869053.html>
- Health Products Regulatory Authority. (2017). Lenalidomide (Revlimid) – Advice regarding viral reactivation. Estados Unidos: Health Products Regulatory Authority.

- Hepatitis C Online. (2019). Peginterferon alfa-2b (PegIntron). Obtenido de <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/peginterferon-alfa-2b-drug>
- Hepatitis2000. (2013). La hepatitis viral Delta, una hepatitis huérfana. Obtenido de <https://hepatitis2000.org/la-hepatitis-viral-delta-una-hepatitis-hurfana/>
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, M. (2014). Metodología de la investigación. México: McGrawHill.
- Holmes, J. Y. (2017). Hepatitis B reactivation during or after direct acting antiviral therapy – implication for susceptible individuals. *Expert Opinion on Drug Safety*, 651-672.
- Holstein, S., & McCarthy, P. (2017). Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience. *Drugs*, 505-520.
- Hospital Universitario Austral. (2019). Hepatitis. Obtenido de <https://www.hospitalaustral.edu.ar/enfermedades/hepatitis/>
- Huang, H., Li, X., & Zhu, J. (2014). Entecavir vs Lamivudine for Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation Among Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP Chemotherapy. *JAMA*, 2521-2530.
- Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. . (2019). Instituto Nacional del Cáncer. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inmunomodulador>
- International association of providers of AIDS care. (Mayo de 2014). [aidsinonet.org](http://www.aidsinonet.org) desde 1998. Obtenido de [http://www.aidsinonet.org/fact\\_sheets/view/680?lang=spa#aprobado](http://www.aidsinonet.org/fact_sheets/view/680?lang=spa#aprobado)
- International Association of Providers or Aids Care . (2014). Los Genotipos de la Hepatitis C. Obtenido de [http://www.aidsinonet.org/fact\\_sheets/view/674?lang=spa](http://www.aidsinonet.org/fact_sheets/view/674?lang=spa)
- Izumi, N., Yokosuka, O., Kawada, N., Osaki, Y., Yamamoto, K., Sata, M., . . . Kumada, H. (2014). Declatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *International Medical Press*, 501-510.
- Jameson, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison. Principios de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill Education.

- Jiang, X., Zhong, J., Li, Y., & Li, L. (2018). Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 3181-3191.
- Kamar, N., Dalton, H., Abravanel, F., & Izopet, J. (2014). Hepatitis E Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews*.
- Lacy, M., & McCurdy, A. (2013). Pomalidomide. *Blood*, 2305-2309.
- Lens, S., & Alfaro, I. (2014). Perspectivas futuras del tratamiento de la hepatitis C, ¿sin interferón y sin ribavirina? *Hepatología y Gastroenterología*, 311-321.
- Londoño, M., Lens, S., Bonacci, M., Ariza, X., Broquetas, T., Bartres, C., . . . Pérez, S. (2017). Hepatitis B reactivation in patients with chronic hepatitis C undergoing anti-viral therapy with an interferon-free regimen. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1156-1161.
- Loomba, R., & Liang, T. (2017). Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. *Gastroenterology*, 1297-1309.
- López, R. (2014). Aspectos morfológicos de la enfermedad hepática inducida por drogas. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 449-460.
- Manns, M., Marcellin, P., Poordad, F., Stanislaw, E., Buti, M., & Horsman, Y. (2014). Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*.
- Manzano, A. (2013). Reactivación de la hepatitis B: prevención y tratamiento. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada*, 568-571.
- Manzoor, S., Saalim, M., Imran, M., Resham, S., & Ashraf, J. (2015). Hepatitis B virus therapy: What's the future holding for us? *World Journal of Gastroenterology*, 12558-12575.
- Matias, T., Tripathi, R., Cohen, D., Gaultier, I., Dekhtyar, T., Lu, L., . . . Kempf, D. (2015). In Vitro and In Vivo Antiviral Activity and Resistance Profile of the Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitor ABT-450. *American Society for Microbiology*, 988-997.

- Mayo Clinic. (Febrero de 2019). Talidomida: avances de las investigaciones en el cáncer y otras afecciones. Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/in-depth/thalidomide/art-20046534>
- McPhee, F., Hernandez, D., Zhou, N., Yu, F., Ueland, J., Monikowski, A., . . . Kumada, H. (2014). Virological escape in HCV genotype-1-infected patients receiving daclatasvir plus ribavirin and peginterferon alfa-2a or alfa-2b. *International Medical Press*, 479-490.
- Menéndez, L., Álvarez, M., & Pacheco, B. (2014). Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase: mechanism of action and resistance. *Current opinion in virology* , 1-9.
- Messina, J., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G., Pybus, O., & Barnes, E. (2014). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*.
- Messina, P., Humpreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G., Pybus, O., & Barnes, E. (2014). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 77-87.
- Ministerio de Salud. (2013). Vacunación contra el virus de la Hepatitis B . Argentina: Sociedad Argentina de Inectología.
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2013). Norma Nacional de Vacunación. Obtenido de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/2302-norma-nacional-de-vacunacion-2013/file>
- Monte, A., Courjon, J., Anty, R., Cua, E., Naqvi, A., Mondain, V., . . . Giordanengo, V. (2016). Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *Journal of Clinical Virology*, 27-30.
- Mora, M. (2018). Actualizacion: Reactivación del virus hepatitis B asociada a medicamentos. Nuevas recomendaciones. Santiago: Instituto de salud pública de Chile.
- Moreno, M., & Rodríguez, S. (2015). Aplicacion de Talidomida en Mieloma Múltiple. 2 - 17.
- Morillas, R., Masnou, H., Ardévol, M., & López, D. (2017). Papel de la ribavirina en la terapia libre de interferón frente al virus de la hepatitis C. *Gastroenterología y Hepatopatía*, 699-708.

- Mucke, M., Li, B., Coppola, N., Preda, C., Yeh, M., Tang, L., . . . Vermehren, J. (2018). Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 172 - 180.
- Mya, D. H. (2014). Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Oncol*.
- Narciso, J., Delziovo, H., Benthien, L., Cacesse, M., & Lucca, L. (2018). Hepatitis aguda recurrente inducida por albendazol. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 473-477.
- National Cancer Research Institute Haemato-oncology Clinical. (2014). High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]). *The Lancet Oncology*, 874-885.
- Organización Mundial de la Salud . (2019). Hepatitis C. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Organización Mundial de la Salud. (18 de Julio de 2018). Hepatitis B. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Hepatitis A. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Hepatitis D. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Hepatitis E. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
- Ortega, R., Moscote, M., & Diago, M. (2014). Tratamiento acortado a 16 semanas en paciente con infección por genotipo 2 del virus de hepatitis C. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista colombiana gastroenterología* .

- Palmer, E. (2016). Merck's EU launch of Zepatier faces delay from contractor's run-in with regulators. Obtenido de <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/merck-s-eu-launch-zepatier-faces-delay-from-contractors-run-regulators>
- Palumbo, A., Bringhen, S., Larocca, A., Rossi, D., Raimondo, F., & Margarotto, V. (2014). Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Improved Survival. *Journal of Clinical Oncology*, 634-640.
- Patiño, J., Salvatierra, K., González, F., & López, J. (2016). Comprehensive Screening for Naturally Occurring Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antivirals in the NS3, NS5A, and NS5B Genes in Worldwide Isolates of Viral Genotypes 1 to 6. *American Society for Microbiology*, 2402-2416.
- Pedroza, A., & Zamora, A. (2015). Utilidad de pruebas de laboratorio en el diagnóstico de mieloma múltiple. *Revista Latinoamericana Patología Médica Clínica*, 55-62.
- Peña, B. (2013). Secuenciación del genoma completo del virus de la hepatitis B en México. México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- PMFarma. (2013). Roche presenta la pluma precargada de 'Pegasys' para las inyecciones de pacientes con hepatitis C y VIH. Obtenido de <http://www.pmfarma.com.mx/noticias/6878-roche-presenta-la-pluma-precargada-de-pegasys-para-las-inyecciones-de-pacientes-con-hepatitis-c-y-vih-.html>
- PMFarma. (2018). Maviret (AbbVie) es eficaz en tratamiento de la infección crónica por hepatitis C. Obtenido de <http://www.pmfarma.com.mx/noticias/14922-maviret-abbvie-es-eficaz-en-tratamiento-de-la-infeccion-cronica-por-hepatitis-c.html>
- PMFarma. (2019). EEUU designa Pomalyst® (Celgene) tratamiento innovador para sarcoma de Kaposi VIH positivo y negativo. Obtenido de <http://www.pmfarma.com.mx/noticias/15687-eeuu-designa-pomalyst-celgene-tratamiento-innovador-para-sarcoma-de-kaposi-vih-positivo-y-negativo.html>

- Pockros, P. (2017). UpToDate. Obtenido de Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: <https://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection#H1818005026>
- Richardson, P., Siegel, D., Vij, R., Hofmeister, C., Baz, R., Jagannath, S., . . . Zaki, M. (2014). Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*, 1826-1832.
- Rizzetto, M. (2015). Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*.
- Rodríguez, M. (2013). Curso de vacunas en la práctica diaria a distancia. Obtenido de <https://es.slideshare.net/WebmasterSadi/vacuna-para-hepatitis-a>
- Ruiz, M., López, L., Praena, M., Vázquez, M., Quijano, & J. (2014). Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Index de Enfermería*, 1132-11296.
- Rutherford, A. (2019). Manual MSD. Versión para profesionales. Obtenido de [https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/hepatitis/revisi%C3%B3n-sobre-hepatitis-viral-aguda#v900376\\_es](https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/hepatitis/revisi%C3%B3n-sobre-hepatitis-viral-aguda#v900376_es)
- Sagonowsky, E. (2016). Gilead notches FDA approval for first all-genotype hep C med, Eplusa. Obtenido de <https://www.fiercepharma.com/pharma/gilead-s-advances-hep-c-franchise-eplusa-pricing-it-at-a-discount>
- Salvatierra, K. (2014). Resistencia a nuevos antivirales de acción directa en aislados clínicos del virus de la hepatitis C. 22 - 47.
- Sarmiento, M., Lira, P., Ocqueteau, M., Rodríguez, A., García, M., Jara, V., . . . Ramírez, P. (2014). Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014. *Revista Médica de Chile*, 1497-1501.
- Sidney, A., & Fried, M. (2014). Maximizing Opportunities and Avoiding Mistakes in Triple Therapy for Hepatitis C Virus. *Gastroenterology*, 1314 - 1323.

- Stecher, D., Katz, N., & Vizzotti, C. (2014). Hepatitis B en Argentina. Situación actual y estrategia de vacunación universal para su control y eliminació. . *Sida e Infectología* , 18 - 21.
- Takayama, H., Sato, T., Ikeda, F., & Fujiki, S. (2015). Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatology Research*.
- Tecnofarma. (2019). Revlimid. Obtenido de <http://www.tecnofarma.cl/productos/revlimid>
- Tejada, G., & Romero, A. (2017). Actualización en el diagnóstico, abordaje y prevención de la hepatitis A. España: Asociación española de pediatría de atención primaria.
- The American Association for the Study of Liver Diseases. (2018). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.
- Tristán, L. (2017). Lenalidomida: casos de reactivación del virus de la hepatitis B . Panamá: Salud.
- Tsukune, Y. S. (2017). Incidence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma in an era with novel agents: a nationwide retrospective study in Japan. *Blood Cancer Journal*.
- Turnes, J. (2018). Guía AEEH de tratamiento de la Hepatitis C. España: Asociación Española para el Estudio del Hígado.
- Vargas, J., Arab, J., Monroy, H., Labbe, P., Sarmiento, V., Fuster, F., . . . Soza, A. (2017). Nuevas terapias orales de acción directa para el tratamiento de virus de hepatitis C (VHC) . *Revista médica de Chile*, 1235 - 1242 .
- Vierling, J., Davis, M., Flamm, S., Gordon, S., Yoshida, E., Galati, J., . . . Howe, A. (2014). Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *Journal of Hepatology*, 748-756.
- Villar, M. (2019). La pérdida de densidad mineral ósea asociada a Truvada® como PrEP sería pequeña incluso en las personas más adherentes. Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH.
- Vladéz, E., Sepúlveda, A., Candia, P., & Lattes, K. (2013). Hepatitis aguda viral durante el embarazo. *Revista Chilena de Infectología*, 505-512.

- Wang, C., Ji, D., Chen, J., Shao, Q., Li, B., Liu, J., . . . Lau, G. (2016). Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.
- Wiegand, S, Jaroszewicz, J., Potthoff, A., Honer, C., Maasoumy, B., . . . Cornberg, M. (2015). Dominance of hepatitis C virus (HCV) is associated with lower quantitative hepatitis B surface antigen and higher serum interferon- $\gamma$ -induced protein 10 levels in HBV/HCV-coinfected patients. *Clinical Microbiology and Infection* , 710-722.
- Zhang, M., Zhu, G., Shi, K., Zheng, J., Cheng, Z., Zou, Z., . . . Zheng, M. (2016). Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *Oncotarget* .