



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

Atención farmacéutica al paciente con Hepatitis C (VHC) en la
consulta del servicio de farmacia hospitalaria.

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor: Nerea Bernal Bedoya
Tutor: M.Desamparados Ibañez Zurriaga
Convocatoria: Febrero 2018

1-. RESUMEN

La hepatitis C afecta a un gran número de población a nivel mundial. Con el paso del tiempo han ido apareciendo nuevos tratamientos que logran una mayor tasa de curación junto al Plan Estratégico creado en 2015. El papel del farmacéutico dirigido a esta patología consiste en conseguir un buen control clínico del paciente mediante el buen empleo de los medicamentos. Una de las labores que se realizan en el área de pacientes externos del Servicio de Farmacia Hospitalaria es la atención farmacéutica a los pacientes en tratamiento por Hepatitis C. El farmacéutico deberá transmitir al paciente, información sobre los aspectos relacionados con el medicamento, informándole sobre las posibles interacciones entre antivirales y otros tratamientos o productos de herbolario y aportando apoyo asistencial, cuya finalidad es conseguir una buena adherencia al tratamiento, lo que conlleva a lograr el éxito terapéutico.

2-. INTRODUCCIÓN

Características y aspectos generales de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC)

La hepatitis C es una enfermedad producida por un ARN virus de la familia Flaviviridae que se replica a gran velocidad en los hepatocitos dando lugar a una disminución de la función hepática o insuficiencia hepática.

El virus afecta al hígado, órgano imprescindible para el funcionamiento del organismo ya que se encarga de generar energía, excretar fármacos y sustancias de la sangre dañinas para el cuerpo, es donde suceden diversas rutas metabólicas de vital importancia y donde se forman algunos productos que ayudan a mantener el equilibrio interno del organismo, así como filtrar bacterias perjudiciales procedentes del intestino.

La infección por el VHC puede ser aguda o crónica. Aproximadamente entre un 15 y un 45 % de las personas que contraen el virus, son capaces de expulsarlo espontáneamente en un periodo de tiempo de hasta seis meses sin necesidad de tratarse. Sin embargo, en un 55-85% de los casos, la

enfermedad crónica. El problema de la infección es que en las primeras etapas no aparecen síntomas o éstos son muy leves, lo que hace que la hepatitis C en caso de cronicación, no será diagnosticada hasta periodos avanzados de la enfermedad en los cuales el hígado ya se encontrará dañado, de modo que no funcionará correctamente. En el caso de que no se reciba tratamiento, aparecen complicaciones como cirrosis, cáncer hepático, insuficiencia hepática e incluso fallecimiento.

Aunque la mayoría de pacientes no presentan síntomas, hay una parte que si experimenta manifestaciones similares a un estado gripal que cursa con cefalea, cansancio, pérdida de apetito, náuseas, dolor abdominal, prurito, picazón y posible estado febril. Además, puede aparecer orina de color oscuro, ojos y piel amarillentos (ictericia) y heces claras. ⁽¹⁾

La hepatitis C se transmite por la sangre, siendo una de las causas principales las prácticas de inyección no seguras o esterilización incorrecta de equipos médicos, de sangre o de productos de tipo sanguíneos no selectivos, de manera que si un individuo ha adquirido el virus podría haber sido debido a transfusiones de sangre o trasplantes de órganos sobre todo antes del año 1992, así como por haber recibido algún tipo de producto sanguíneo como por ejemplo factores de coagulación. La transmisión también ocurre por el empleo de herramientas sin esterilizar en diversas prácticas como la realización de tatuajes, consumo de drogas inyectadas o inhaladas. No está del todo claro el contagio vía sexual sin presencia de sangre, pero la probabilidad de transmisión aumenta si existen otras infecciones sexuales.

A veces debido a la inexistencia de síntomas es difícil descubrir la presencia del virus. Se recomienda por ello que en la población en riesgo se hagan las pruebas de diagnóstico necesarias. Esta parte de la población son pacientes en hemodiálisis, hemofílicos, nacidos de madres VHC positivas, personas que hayan recibido productos sanguíneos antes de 1992, consumidores de drogas vía intravenosa o donantes de órganos y tejidos.

El virus presenta una gran variabilidad genética, lo que quiere decir que presenta varias cepas todas ellas genéticamente diferentes. Es de gran importancia farmacéutica, conocer el genotipo de cada paciente, ya que para cada uno se emplean tratamientos antivirales específicos distintos, aumentando la eficacia del mismo. Para conocerlo hay que amplificar el genoma del virus mediante PCR seguido de técnicas complejas.

Esta hepatopatía se puede prevenir evitando que la sangre infectada entre en contacto con la de personas sanas. Para ello no se deben compartir agujas, precaución con las relaciones sexuales,

cubrir las heridas abiertas, no compartir artículos personales que hayan podido estar en contacto con sangre, y poner medidas para recién nacidos teniendo en cuenta que la transmisión madre a hijo es a través del parto.⁽²⁾

Antecedentes y Epidemiología

La hepatitis C es un problema a nivel global, siendo una de las principales causas de hepatopatía crónica en todo el mundo, lo que suponía y supone actualmente un gran problema para la salud pública. A nivel clínico un diagnóstico tardío de VHC puede llevar a la aparición de cirrosis y con ello ser necesario el trasplante hepático, lo que provoca un gran impacto clínico y económico.

De la población mundial, se calcula que el 3% está infectada, lo que se traduce en el valor en 300 millones de personas portadoras del VHC en todo el mundo, de los cuales 15 millones pertenecen a Europa, variando notablemente el número de casos según la localización geográfica y los grupos de riesgo⁽³⁾. Concretamente en España la prevalencia se sitúa entre el 1.7 % y el 2%, con un 40% aproximadamente de mayores de 60 años, el doble de casos en hombres que en mujeres, un 70% que posee la enfermedad cronicada y 40% de cirrosis hepática. El virus es responsable de un 50% de los trasplantes hepáticos realizados en España⁽³⁾. El VHC presentaba 6 genotipos, sin embargo, recientemente se ha descubierto el séptimo genotipo, aunque el 1a, 1b y el 3 siguen siendo los más frecuentes en Europa, siguiendo una distribución del 43.8, 25.5 y 19.6 respectivamente, por tanto se afirma que la prevalencia de los diferentes genotipos varía, según factores como la localización geográfica, observando que el más común en Europa y EEUU es el 1, seguido del 3 y 4 y concretamente en España, el más común es el de tipo 1. Resulta especialmente interesante destacar, la prevalencia de VHC en pacientes coinfectados con VIH, siendo de un 15 a un 80% dependiendo nuevamente de la localización geográfica y de la vía por la que se han adquirido ambas infecciones. La presencia de VIH favorece el avance rápido de hepatopatía a cirrosis y posteriores complicaciones. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

La terapia empleada ante hepatitis C ha ido cambiando a lo largo de la historia. En los años 90, se comenzó a tratar el virus con interferón alfa subcutáneo en monoterapia, sin embargo, la tasa de curación era mínima, tan solo entre un 6 y un 10 % de casos conseguían desprenderse de la enfermedad ⁽⁶⁾. Además, el interferón alfa presentaba mala tolerancia y por su farmacocinética las inyecciones se administraban tres veces a la semana generando numerosas reacciones adversas, lo que conllevaba en algunos casos a la disminución de adherencia al tratamiento por parte del paciente, además de quedar muchos otros sin poderse administrar el tratamiento.

Con el paso de los años se evolucionó hacia la biterapia, siendo en 1998 cuando se añadió la ribavirina, obteniendo una mayor respuesta virológica sostenida (RSV), y en el año 2000 cuando se empezó a tratar a los pacientes con ribavirina junto a interferón pegilado (alfa 2a o alfa 2b), obteniendo una RVS del 42% aproximadamente.⁽⁶⁾ Este nuevo interferón se administraba una vez a la semana, lo que suponía una ventaja respecto al interferón convencional alfa, junto a una disminución en la frecuencia y gravedad de los efectos adversos, incluyendo una mayor levedad y menor duración de los síntomas pseudogripales. Sin embargo, la terapia con interferón pegilado tuvo limitaciones en su prescripción debido a su precio elevado.

Hacia 2011/2012 empezó a conseguirse una RVS del 75%⁽⁶⁾, gracias a la aparición de los primeros agentes antivirales directos (AAD). La terapia consistía en el empleo de inhibidores de la proteasa (IP) como telaprevir y boceprevir. Su uso estaba limitado ya que estaban indicados únicamente para el genotipo de tipo 1 y por otra parte se administraban junto al interferón y a ribavirina, lo que suponía una suma de efectos secundarios de estos nuevos AAD más los de los anteriores. Ciertamente es que supuso una nueva visión en el tratamiento de la hepatitis C, sin embargo, debido a sus limitaciones, actualmente se encuentran en desuso. En los últimos años, se ha experimentado un gran avance respecto al conocimiento del ciclo vital y de la estructura de las proteínas del virus, lo cual facilita el desarrollo de nuevos fármacos que actúan sobre el ciclo de vida del VHC, bloqueando su cadena de reproducción.

En la actualidad el sistema de salud dispone de terapias muy eficaces y que presentan alta tolerabilidad. Son fármacos que consiguen una RVS del 95%⁽⁶⁾, llegando en la mayoría de los casos a la curación de la enfermedad. Una vez finalizado el tratamiento, es imprescindible saber si ha sido eficaz. Para ello, se debe conseguir que la carga viral sea indetectable en el paciente, es decir, conseguir una RVS en el momento de terminar el tratamiento, a los 3 meses y a los 6 meses, confirmando así la eliminación del virus y aumentando la probabilidad de no padecer problemas hepáticos en el futuro. Los pacientes que padecen cirrosis, aunque hayan conseguido una RVS, seguirán bajo seguimiento clínico puesto que en ellos la curación virológica no resulta equivalente a la curación de la enfermedad. Si no se alcanza la RVS, el médico deberá valorar otras opciones terapéuticas. El aumento significativo en la tasa de curación del VHC según se avanza en el tiempo, en la ciencia y en la sanidad, se ve reflejado en la figura 1.

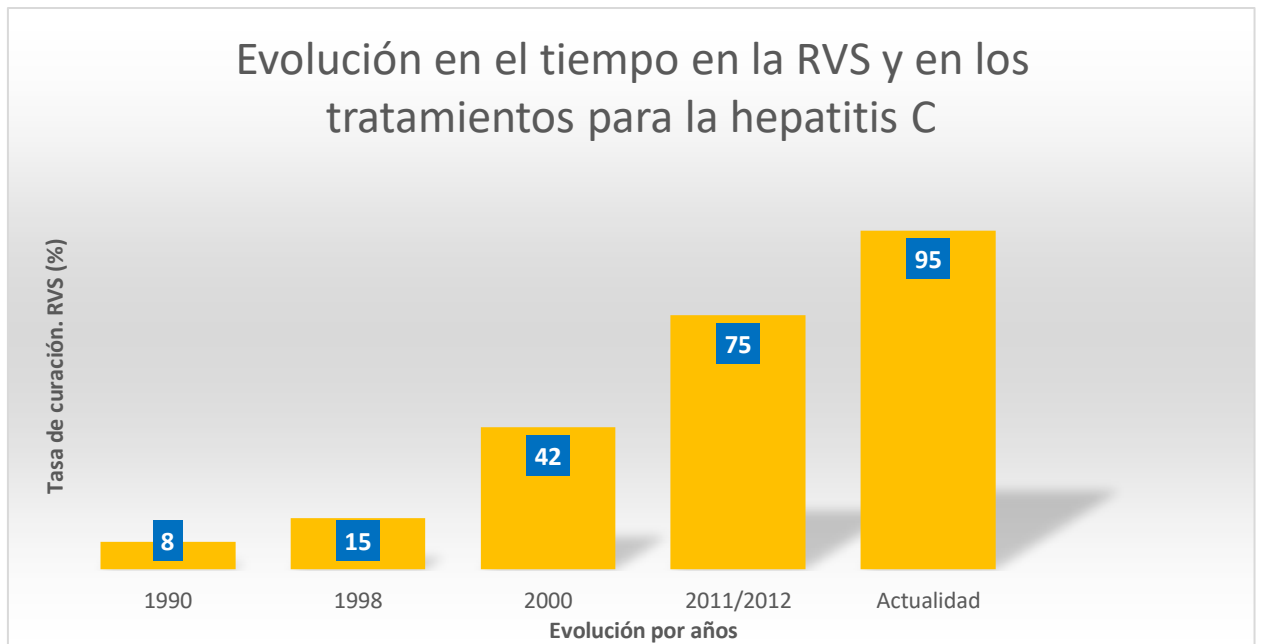


Figura 1.

Los nuevos tratamientos se conocen como agentes antivirales directos (AAD) y se emplean según las recomendaciones que aparecen en la guía europea para el estudio del hígado (EALS) usándose cada medicamento según el genotipo y grado de fibrosis. Actúan bloqueando el ciclo replicativo del virus, y según la diana terapéutica sobre la que actúen se clasifican en:

- Inhibidores de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C que bloquean el ciclo replicativo del mismo. Son aquellos que llevan la terminación “previr”, como por ejemplo simeprevir, paritaprevir o grazoprevir.
- Inhibidores del complejo de replicación del virus, en concreto de NS5A, proteína que resulta imprescindible para la replicación de ARN del virus así como para el ensamblaje de otras partículas víricas. Bloquean a la proteína inhibiendo la relación entre NS5A y los puntos de replicación del virus. Los nombres de los principios activos pertenecientes a este grupo llevan la terminación en “asvir”, por ejemplo daclatasvir, velpatasvir, elbasvir y ledipasvir.
- Inhibidor de la polimerasa ARN dependiente del ARN del VHC. NS5B es una proteína que actúa como polimerasa en la replicación, dando lugar a un ARN de polaridad negativa. La terminación de los medicamentos de este grupo es “buvir”, tipo sofosbuvir o dasabuvir, y dentro del mismo hay dos tipos de inhibidores

- análogos de nucleósidos, que se unen al ARN bloqueando la cadena del mismo. Se trata de una inhibición competitiva al unirse al centro catalítico del enzima.
- Los no análogos a nucleósidos que participan en una inhibición no competitiva, bloqueando el ciclo de replicación antes del inicio de cadena. ⁽⁷⁾

Estos AAD no se emplean en monoterapia debido a que por si solo, un antirretroviral de este tipo no puede controlar la reproducción del virus, puesto que éste genera millones de copias al día de sí mismo, pudiendo dar incluso a variaciones en su estructura genética, generando resistencia al tratamiento. Por este motivo, siempre se emplean, dos o más antivirales asociados, siendo estos de diferente familia y por tanto de distinta diana terapéutica.

La tabla 1 contempla las combinaciones de fármacos empleados en la actualidad, en los pacientes con Hepatitis C, el mecanismo de acción que presenta cada fármaco, la duración del tratamiento y los dos tratamientos que cubren cualquier genotipo. ⁽⁸⁾

Nombre comercial (principios activos)	IP	NS5A	NS5B	Duración(*)
Maviret [®] (Glecaprevir + Pibrentasvir)	X	X		8 semanas
Harvoni [®] (Sofosbuvir + Ledipasvir)		X	X	12 semanas
Zepatier [®] (Elbasvir +Grazoprevir)	X	X		12 semanas
Epclusa [®] (Sofosbuvir +Velpatasvir)		X	X	12 semanas
Exviera [®] +Viekirax [®] (Dasabuvir, ombitasvir Paritaprevir, Ritonavir)	X	X	X	12 semanas

Tabla 1: Tratamientos actuales contra el virus de la hepatitis crónica. (*) La duración del tratamiento puede variar según la presencia o no de cirrosis en el paciente, el genotipo, el acompañamiento con ribavirina y según si es o no el primer tratamiento contra el VHC.

Con la finalidad de abordar la Hepatitis C, en 2015, el Sistema Nacional de Salud, establece un Plan Estratégico cambiando la gestión de la prescripción de los nuevos agentes antivirales directos (AAD) para tratamiento de VHC. Estos fármacos demandan una estricta monitorización y observación sobre su seguridad y eficacia, lo cual requiere un mayor control, por lo que cada paciente en tratamiento deberá ser registrado, en la base de datos RUA-VHC (utilización de Agentes antivirales VHC), pudiendo llevar así un seguimiento a nivel epidemiológico del impacto que provoca la utilización de antivirales para el tratamiento de Hepatitis C crónica. La

base de datos dispone de un apartado de registro de pacientes, en el cual se lleva a cabo el seguimiento de los mismos, un apartado donde se registran los tratamientos, incluidos los iniciados y finalizados, una sección de estadísticas y otra con novedades y noticias de interés.

Los datos que aparecen en RUA, tras el primer registro son clínicos y terapéuticos; los primeros contemplan el grado de fibrosis hepática, presencia o no de cirrosis y de trasplante o si está el paciente en lista de espera para el mismo, presencia de hepatocarcinoma, enfermedad extrahepática por VHC, coinfección con VIH y carga viral en UL/ml. Los segundos, reflejan los tratamientos previos y el prescrito actualmente. En sucesivos registros se reflejará si la carga viral es indetectable (menor a 15 UL/ml), si ha progresado la enfermedad a fibrosis, descompensación hepática o hepatocarcinoma, la regresión de la patología, necesidad de trasplante, reinfección e interrupción del tratamiento así como el motivo.

Con este plan se crea una consulta monográfica de hepatitis C en el servicio de farmacia hospitalaria y se presentan un conjunto de medidas destinadas a producir un cambio en la gestión del empleo de AAD que se realizará según los siguientes pasos:

- Solicitud del tratamiento oral, no siendo necesaria la autorización del Comité de expertos de la Comunidad de Madrid, para los AAD prescritos a pacientes incluidos en el Plan estratégico. Sin embargo, si hay alto grado de fibrosis, o hepatocarcinoma, si será necesaria la autorización por parte del Comité de Expertos de la Comunidad.
- Registro de uso de agentes antivirales directos, siendo registrados todos los pacientes a los que se les va a dispensar medicación.
- Nuevos medicamentos autorizados.
- Selección del tratamiento, teniendo en cuenta la duración del mismo que será de 12 semanas, y excepcionalmente de 24. En este apartado se deben tener en cuenta criterios clínicos y de eficiencia.
- Dispensación de la medicación. El farmacéutico deberá comprobar los datos del paciente que estará correctamente registrado en la base de datos y establece la fecha de dispensación. Estos datos serán actualizados según avance la fase de tratamiento.
- Registro de datos de utilización. Los servicios de Farmacia Hospitalaria van a registrar mensualmente los datos sobre tratamiento, duración y envases utilizados en aquellos pacientes que haya terminado el tratamiento. Estos datos, los solicita el Ministerio de Sanidad.

- Notificación de reacciones adversas. Los profesionales sanitarios, tienen la obligación de notificar cualquier sospecha de reacción adversa de los medicamentos. En el caso de los AAD, hay muy poca experiencia sobre su seguridad, por ello es importante la detección y notificación al Centro Regional de Farmacovigilancia de probables efectos adversos.⁽⁹⁾

Atención Farmacéutica Hospitalaria. Importancia de realizar una buena Atención Farmacéutica y seguimiento fármaco-terapéutico.

La atención farmacéutica (AT), aporta un apoyo asistencial al paciente a través de las consultas externas, cuya finalidad es lograr una mayor seguridad, eficiencia y adherencia basada en el uso racional de los medicamentos. El Servicio de Farmacia Hospitalaria atiende consultas relacionadas con la medicación, su forma de administración, efectos secundarios, y en general cualquier aspecto relacionado con ésta. La consulta tiene como objetivo cubrir las necesidades fármaco-terapéuticas de los pacientes no ingresados, que acuden a ella. Se pretende disminuir la morbimortalidad asociada al uso de medicamentos, ya que un alto número de ingresos hospitalarios se producen debidos a efectos adversos relacionados con los medicamentos.

La AT en consulta de pacientes externos se realizará de diferente modo dependiendo de si se trata de una primera, segunda o sucesivas visitas. En la primera visita, se procede a la validación de la prescripción médica, que es en efecto, una actividad de prevención, identificación y resolución de problemas relacionados con medicamentos (PRM), gracias al doble chequeo que permitirá aumentar la seguridad al emplear un medicamento. En la segunda o sucesivas visitas, se realiza seguimiento fármaco-terapéutico (SFT) que es la actividad destinada a evaluar la evolución del paciente que ayudará a detectar posibles interacciones, lo cual es de gran importancia para evitar ciertas reacciones adversas e identificar la morbilidad asociada.⁽⁸⁾

Concretamente, en el desarrollo de la consulta de una visita de inicio o primera consulta, se diferencian tres etapas.

- La primera en la que se recogen datos, valorando las necesidades de la persona que va a tratarse. En esta etapa se establece una conversación con el paciente, analizando sus expectativas y actitudes hacia el tratamiento. Se revisa la historia clínica, así como los diagnósticos, parámetros clínicos de interés y prescripciones recientes. Se debe preguntar al paciente por los medicamentos que toma, bien sean prescritos por el médico, como automedicación o los que toma esporádicamente.

- En la segunda etapa de una visita de inicio, se analiza el perfil fármaco-terapéutico y se procede a la búsqueda de posibles PRM (problemas relacionados con los medicamentos). Principalmente se basa en la detección, prevención y resolución de PRM.
- En la tercera etapa, se va a desarrollar un plan de actuación, para resolver dichos PRM si los hay o para prevenir que estos aparezcan. Para ello se aporta información individualizada sobre su tratamiento al paciente, tanto de forma oral como escrita, de modo específico y claro. ^{(10) (11)}

Una de las labores del Farmacéutico en la consulta de Hepatitis, es detectar y controlar las interacciones que pueden presentar los medicamentos. Una interacción es la modificación del efecto de un fármaco cuando es administrado con otro medicamento, alimento, bebida o productos de herbolario, alterándose los efectos esperados al administrarse conjuntamente. También influyen factores individuales como la edad, el sexo, las diferentes patologías que presente una persona, sus características o los polimorfismos genéticos.

Los profesionales sanitarios y el sistema Nacional de Salud tienen la labor de administrar el tratamiento más adecuado y ajustado para cada paciente, por lo que en ocasiones para lograr una mayor eficacia es necesario suministrar varios medicamentos, lo que hace que sea imprescindible llevar un control sobre las interacciones farmacológicas en pacientes polimedicados, evitando así el riesgo de aparición de reacciones adversas. En la terapia farmacológica a veces, hay interacciones beneficiosas, que aumentan las posibilidades de alcanzar el éxito terapéutico. Sin embargo, las más preocupantes son las que aumentan el riesgo de fracaso terapéutico debido a que se ve disminuida o aumentada la concentración de fármaco necesaria, a su toxicidad y a los efectos no deseados que pueden hasta llegar a poner en peligro la vida del paciente.

3-. OBJETIVO

Describir en que consiste la atención farmacéutica en la consulta monográfica de hepatitis C del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

4-. METODOLOGÍA

La metodología seguida para realizar el trabajo ha consistido en

- Revisión de carácter bibliográfico sobre el VHC, la patología y la atención Farmacéutica a pacientes externos en hospital, mediante fuentes como la Guía de la Asociación Europea

para el Estudio del Hígado (EALS), Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), Asociación Catalana para la hepatitis C (asscat), realizando una búsqueda a partir de palabras clave como “Atención Farmacéutica”, “paciente VHC”, “RVS”, “hepatitis c” o “interacciones”

- Una parte del trabajo se ha realizado a partir de la observación experimental en la consulta de pacientes externos de hepatitis C del servicio de farmacia durante la estancia de prácticas tuteladas en el Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, utilizando el programa RUA-VHC, aplicación HEP Drugs Interactions de la Universidad de Liverpool y programa de dispensación de pacientes externos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Atención Farmacéutica dirigida a pacientes en tratamiento de VHC.

El Servicio de Farmacia (SF) dispone de una consulta monográfica para pacientes en tratamiento de hepatitis C, en colaboración con el Servicio Digestivo del Hospital. En esta consulta, se realizan labores asistenciales, comenzando la revisión de múltiples factores que es necesario conocer para saber si estamos ante una buena elección de tratamiento. Estos factores son; el genotipo, la carga vírica, analíticas, siendo especialmente importante el nivel de transaminasas (ya que están relacionadas con el buen funcionamiento del hígado), si el paciente es pretratado o naive, es decir, si no ha recibido tratamiento previo, si presenta cirrosis, hepatocarcinoma, manifestaciones graves hepáticas, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o si ha recibido trasplante hepático o está en lista de espera. También se revisa el grado de fibrosis, que, según el Fibroscan, oscila entre F0 (ausencia de fibrosis) y F4 (cirrosis), pasando por F1, F2 ó F3, según la gravedad. La terapia elegida y prescrita por el hepatólogo, y por tanto, la que el farmacéutico debe validar, dependerá de todos estos factores, siendo especialmente importante el genotipo, ya que cada medicación actúa frente a determinados genotipos, exceptuando los tratamientos pangenotípicos que funcionan frente a todos. El farmacéutico toma nota de la medicación habitual, analizando las posibles interacciones entre el antiviral y los fármacos que tomaba el paciente anteriormente, no solo alertando sobre interacciones entre fármacos sino también entre alimentos, bebidas o productos de herbolario que pueden afectar al correcto desarrollo del tratamiento. Cuando el paciente llega a consulta, se le informa sobre la duración del tratamiento antiviral, para así establecer las fechas en las que tendrá que volver al Hospital, a por más medicación, ya que ésta se le da de consulta a consulta, es decir, en cada consulta se

le aporta al paciente solo una parte de la medicación, que normalmente cubre un mes. Este hecho va a permitir tener un control sobre los tratamientos llevando a cabo un seguimiento farmacoterapéutico adecuado.

Al inicio del tratamiento, en una primera entrevista con el paciente, el farmacéutico le explica al paciente toda la información que necesita conocer sobre su tratamiento. Se da información oral, hablada, en la cual se deben realizar preguntas sobre otra medicación o hábitos de vida del paciente que puedan tener repercusión, contactando con el médico si fuera necesario. Por otro lado, se facilita la información escrita sobre el medicamento, entregando un folleto, que contiene información referente a la posología, aspecto del medicamento, indicación, conservación, modo de administración, posibles efectos adversos, cómo actuar ante un olvido de una dosis de fármaco y otras consideraciones. Se añaden datos complementarios como una fotografía de la caja que contiene el medicamento para evitar confusiones y el teléfono del Servicio de Farmacia, con la finalidad de que el paciente pueda llamar ante imprevistos, tales como nuevos tratamientos prescritos por el médico, antibióticos recetados puntualmente, aparición de reacciones adversas o dudas de automedicación.

La tabla 2 resume la información que se le da a los pacientes de las especialidades farmacéuticas que contienen AAD. Cada paciente recibe exclusivamente información de su tratamiento:

Medicamento	Posología	Administración	Efectos adversos	Otras consideraciones de interés
Zepatier (Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 100 mg)	1/24 horas Un comprimido al día.	Ingerir los comprimidos enteros (*), con o sin alimentos.	Cansancio, insomnio, cefalea, vómitos, diarreas y dolor muscular.	Contiene lactosa monohidrato como excipiente.
Harvoni (Ledipasvir 90 mg + Sofosbuvir 400 mg)	1/24 horas	Ingerir los comprimidos a la misma hora todos los días, con o sin alimentos.	Erupción cutánea, cansancio, dolor de cabeza.	Cuidado en pacientes alérgicos a lactosa o laca de aluminio amarillo-anaranjado. Consultar al médico en estos casos.

Viekirax (Ombitasvir 12.5 mg + Paritaprevir 75 mg + Ritonavir 50 mg)	2/ 24 horas Por la mañana.	Ingerir los dos comprimidos juntos en una toma, enteros y con alimentos.	Cansancio, debilidad, picor, náuseas, insomnio, anemia (disminución de glóbulos rojos)	Informar inmediatamente al medico si el paciente experimenta coloración amarilla en ojos y piel, así como orina más oscura de lo habitual.
Epclusa (Sofosbuvir 400 mg+ Velpatasvir 100mg)	1/24 horas	Ingerir los comprimidos enteros con alimentos	Cefalea, fatiga, náuseas.	Consultar inmediatamente al médico si el paciente sufre palpitaciones, mareo, falta de aliento o desvanecimiento.
Exviera (Dasabuvir 250 mg)	2/24 horas Uno por la mañana y otro por la noche.	Ingerir los comprimidos enteros con alimentos.	Anemia, insomnio, náuseas, prurito, astenia, fatiga.	No se emplea en monoterapia. (**) Tiene lactosa monohidrato como excipiente.
Maviret (Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg)	3/ 24 horas. En una vez al día.	Comprimidos enteros con alimentos	Cansancio, fatiga, cefalea, náuseas, diarreas	Contiene lactosa monohidrato como excipiente.

Tabla 2: Tratamientos empleados actualmente para la Hepatitis C. (*) Que los comprimidos deban administrarse enteros quiere decir que no deben de masticarse ni partirse. (**) Exviera se emplea en combinación con Viekirax. (13, 14,15,16,17,18).

Maviret además de ser el último comercializado, es muy eficaz en el retratamiento de personas que no han respondido a otras terapias antivirales de acción directa, siendo pangénico (útil para todos los genotipos), logrando una RVS del 98 al 100% para el genotipo 1 y entre el 93 y 94 % para el genotipo 3.

En Europa ya existe un nuevo medicamento comercializado, que recibe el nombre comercial Vosevi®, y es la combinación de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir. Logra alcanzar una RVS del 98 al 100%. Éste aún no está comercializado en España.

Además, se advierte a los pacientes sobre la conservación de la medicación, la cual debe almacenarse a temperaturas inferiores a 30 grados y manteniéndose en el envase original. Se advierte también, sobre qué hacer ante un olvido de una toma, en este caso nunca se debe tomar una dosis doble. Si el paciente se encuentra en las siguientes 12, 16 ó 18 horas (dependiendo del medicamento) después del momento en el que debería haberse tomado la medicación, podrá ingerir la dosis correspondiente, en cambio si esta fuera del margen horario se debe omitir la toma hasta la siguiente, siguiendo con la pauta posológica habitual. En caso de vomitar deberá repetirse la administración de dosis si han transcurrido aproximadamente menos de 2 horas desde la toma (varía según tratamiento).

En lo que se refiere a efectos adversos, el farmacéutico puede hacer una serie de recomendaciones que ayuden a disminuir los mismos. En caso de cuadro pseudogripal (cansancio, fiebre, escalofríos y dolor muscular) producido por estos tratamientos, se aconseja administrar paracetamol entre media y una hora antes del antiviral, pudiendo repetir las tomas cada 6 u 8 horas, no superando los 3 gramos al día de paracetamol. Para solventar los problemas digestivos, se recomienda hacer entre 5 y 6 comidas al día en pequeñas tomas, beber abundante líquido y evitar comidas fuertes. Si se produce sequedad en piel y mucosas se aconseja aplicar crema hidratante en gran cantidad preferiblemente de pH neutro, protección solar y lágrimas artificiales para la sequedad ocular. En el resto de efectos adversos de mayor gravedad, lo conveniente es consultar al médico. Por último, se hacen otras recomendaciones añadidas a cualquier inicio de tratamiento. Entre estas, se encuentra la comunicación inmediata al médico o farmacéutico ante cualquier otra medicación que tome el paciente, ya sea con o sin receta. Evitar el tratamiento durante el embarazo, así como inmediatamente después del mismo. Se recordará que la capacidad para conducir o empleo de maquinaria puede verse afectada.

Interacciones detectadas en la consulta de hepatitis C del SF.

En la consulta de Farmacia, para ayudar a detectar posibles interacciones de los AAD, se utiliza la aplicación HEP Drug Interactions de la universidad de Liverpool, la cual detecta las interacciones existentes entre el antiviral y otros medicamentos concomitantes que tome el paciente. Para utilizar este programa, en primer lugar, se selecciona el tratamiento empleado para VHC, a continuación, se marcan los medicamentos que el paciente toma habitualmente o

esporádicamente. El programa avisa de las interacciones a través de un código de color, en el cual el rojo advierte de la existencia de interacción estudiada y demostrada, apareciendo las aclaraciones oportunas sobre el mecanismo de acción y grado de evidencia. El naranja amarillento indica interacción potencial con sus aclaraciones oportunas, verde es igual a inexistencia de interacción y blanco significa resultado desconocido. Gracias a este análisis se evitan numerosos riesgos que podría sufrir el paciente. La figura 2 muestra la página inicial del programa y la figura 3 un ejemplo de la búsqueda de una interacción entre ledipasvir/sofosbuvir y omeprazol. (19)

Figura 2: Página de inicio de la aplicación HEP Drug Interactions.

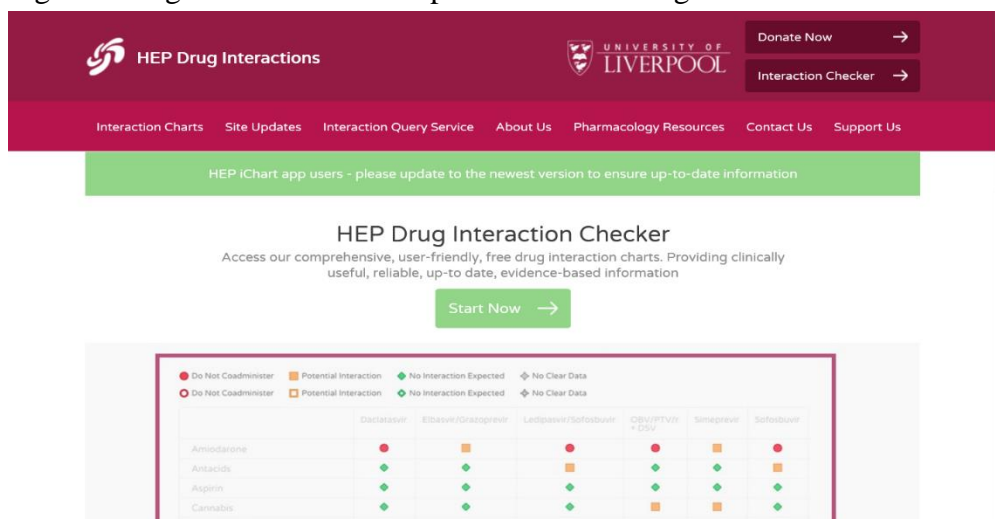
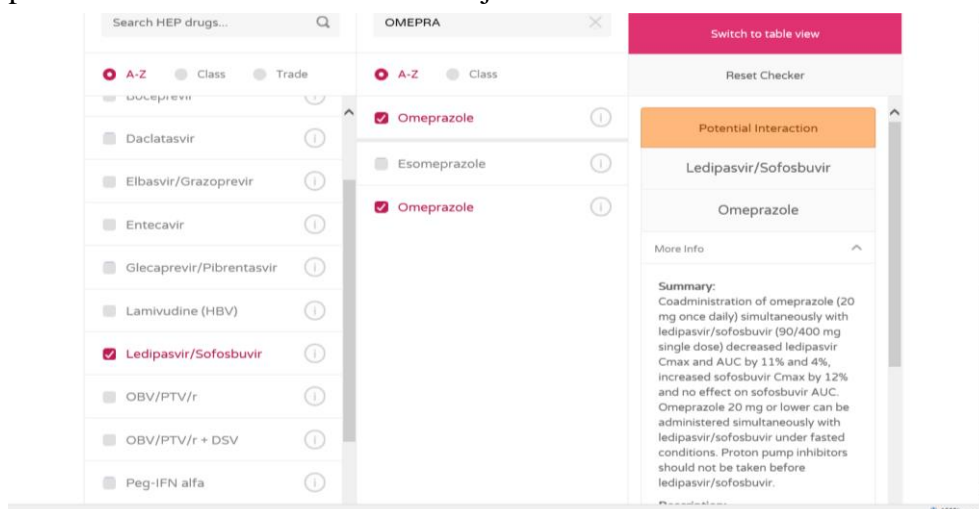


Figura 3: Indica que existe una interacción potencial entre los medicamentos seleccionados y por tanto no deben administrarse conjuntamente.



A continuación, en la tabla 3, se relacionan las interacciones entre los AAD y los medicamentos concomitantes por grupos terapéuticos consultados con mayor frecuencia en el SF.

Antiviral	Grupo Terapéutico	Medicamento	Interacción	Modificación del tratamiento
Harvoni®	Antiácidos	Almagato	↑ el pH gástrico, y ↓ la concentración de Ledispasvir	Espaciar la toma de medicamentos 4 horas.
	Antihipertensivos	Amlodipino	↑ de la concentración de ambos fármacos.	Sustituir por Losartán.
	IBP	Omeprazol	↑ el pH gástrico	Debe tomarse al mismo tiempo que Harvoni
Zepatier®	Anticoagulantes	Dabigatrán	↑ de concentración de dabigatrán (riesgo hemorrágico)	Vigilancia clínica y consultar al médico
	Estatinas	Atorvastatina, simvastatina, lovastatina.	Inhibición a nivel intestinal	No superar las dosis de estatinas indicadas en ficha técnica en la coadministración
	Antifúngicos	Ketoconazol	Inhibición del CYP3A4	No se recomienda la coadministración.
Exviera®+ Viekirax®	Antigripales	Couldina, frenadol, lidocaína, codeína	Sustratos de citocromo	Suspender tratamiento
	Antihipertensivos	Doxazosina		Suspender tratamiento/ monitorización
	Benzodiacepinas	Zoplicona	↑ del efecto de la benzodiazepina	Suspender tratamiento monitorización
	Plantas medicinales	Manzanilla	Metabolismo por CYP3A4	No recomendado el uso concomitante

Epclusa®	Antiácidos	Almagato	Al ↑ el pH gástrico, ↓ la concentración de velpatasvir	No se recomienda la Co-administración, pero en caso de ser necesaria espaciar las tomas 4 horas
	IBP	Omeprazol	↑ pH gástrico	
Maviret®	Estatinas	Atorvastatina, simvastatina, lovastatina	La combinación ↑ la concentración de estatinas.	Ajustar la dosis.
	Anticoagulantes	Dabigatrán	Inhibidor de la glucoproteína P	Uso contraindicado

Tabla 3: en los apartados anteriores se presentan solo ejemplos de interacciones observadas en la consulta. La totalidad de interacciones de cada medicamento puede consultarse en la Ficha Técnica de los mismos.

6-. CONCLUSIONES

Es de gran importancia la labor multidisciplinar, para tratar la Hepatitis C, en la cual colabora hepatólogos, farmacéuticos, microbiólogos y personal de enfermería, ya que con el trabajo en equipo de todos ellos se logrará un tratamiento más eficaz, seguro, ajustado a las características específicas del paciente y logrando una mayor adherencia.

Los fármacos aprobados y los que están en fases avanzadas de investigación, son todo ventajas. Los tratamientos son seguros, tienen una alta potencia, se toleran mejor, la duración es menor y la eficacia mayor, lo que conlleva a un aumento de adherencia al tratamiento. La OMS tiene por objetivo la eliminación de la hepatitis C para el año 2030 ⁽⁷⁾, sin embargo, aún existen barreras que se tienen que superar como el diagnóstico tardío y el alto coste de los nuevos fármacos. Al realizar un diagnóstico en fases tempranas y al iniciar el tratamiento lo antes posible, se reduce el impacto que causa la patología en los pacientes infectados.

La evolución en los tratamientos para la Hepatitis C ha alcanzado actualmente una tasa de curación del 95%. Este hecho, se ha conseguido entre muchos otros factores gracias al refuerzo de la atención farmacéutica prestada por los farmacéuticos hospitalarios. La labor realizada en la consulta de pacientes externos del SF está enfocada a conseguir la mayor adherencia posible y al correcto empleo de los medicamentos, disminuyendo los problemas relacionados con los mismos, utilizando los programas informáticos y bases de datos más actuales en el ámbito sanitario para el control de esta patología. Para ello, el farmacéutico, lleva a cabo medidas

preventivas e informativas dirigidas al paciente, advirtiéndole sobre la aparición de efectos adversos y disminuyendo la aparición de los mismos debido a la detección de posibles interacciones, reduciendo además el número de consultas y de ingresos hospitalarios, y con ello el impacto sanitario, económico y clínico. Todo ello en su conjunto hará que disminuya la morbimortalidad relacionada con la patología de la hepatitis C.

7-. BIBLIOGRAFÍA

¹ Gurusamy K, Tsochatzis E, Toon C, Xirouchakis E, Burroughs A, Davidson B. Antiviral interventions for liver transplant patients with recurrent graft infection due to hepatitis C virus. 2013; 12 (4).

² Guías AEEH de manejo de la hepatitis C. Disponible en: www.aeeh.es

³ Carnicer F. Epidemiología de la hepatitis C. Elsevier. 2002; 20 (3).

⁴ Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2014;61(1): S45-S57.

⁵ Acero Fernández D, Ferri Iglesias M, Buxó Pujolràs M, López Nuñez C, Serra Matamala I, Queralt Molés X et al. Changes in the epidemiology and distribution of the hepatitis C virus genotypes in North-Eastern Spain over the last 35 years. 2018. [Internet] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570517302248>

⁶ González H, Rosado Carrión B, Rodríguez Pérez F. La evolución de la terapia contra la hepatitis C en pacientes con cirrosis descompensada, disfunción renal y en pacientes con recurrencia luego de trasplante hepático – Medicina y Salud Pública. 2015.[Internet]. Disponible en: <http://www.medicinaysaludpublica.com>

⁷. Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis - Trabajando por las hepatitis: Información, sensibilización, visibilidad y apoyo comunitario [Internet]. Hepatitis - Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis. 2018. Disponible en: <http://asscat-hepatitis.org/>

⁸. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de Harvoni, Zepatier, Maviret, Exviera, Viekirax, Epclusa. [Internet] Disponible en: Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

⁹ Hepatitis C [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 1 February 2018].

¹⁰ A, Rivero Cuadrado. M.M, Andreu Román. J, Castrodeza Sanz. B, Crespo Sánchez-Eznarriaga. A.L, Guirao García. M, Izquierdo Martínez. C, Lens Cabrera. A, López Navas. J.L, Moreno González. C.J, Moreno Sánchez. E, Andradas Aragonés. I, Pineros Andrés, A, Rivero Cuadrado. B, Rodríguez Ortiz de Salazar. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015; pp. 69-78

[Internet]. Disponible en :

https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estragico_hepatitis_C.pdf

¹¹ Climente Martí M, Jimenez Torres N. Manual para la atención farmacéutica. Valencia: AFAHPE; 2005. Págs 25-33.

¹² Baldominos, G. Castillo, I. Comisión de Normas y Procedimientos de la SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2002 págs 4-6.

¹³Ficha técnica de Harvoni. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

¹⁴Ficha técnica de Maviret. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

¹⁵Ficha técnica de Epclusa. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

¹⁶Ficha técnica de Exviera. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

¹⁷Ficha técnica de Viekirax. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

¹⁸Ficha técnica de Zepatier. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

¹⁹ HEP Drug Interaction Checker, Liverpool University. Disponible en: <http://hepdruginteractions.org/>