

Vicisitudes de la hepatitis C en México

ASPECTOS MÉDICOS

Aproximadamente 150 millones de personas en el mundo están crónicamente infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) y su prevalencia global estimada para 2020 podría aumentar tres veces.¹ Ante este panorama resulta muy alentador el hecho de que recientemente se han aprobado inhibidores de proteasas e inhibidores de polimerasas denominados en forma genérica agentes antivirales directos (AAD). Es evidente que se avecina una nueva era en el tratamiento de la hepatitis C. En vía de aprobación se vislumbra la disponibilidad de múltiples clases de estos agentes que apuntan a que dispongamos de combinaciones altamente eficientes en regímenes libres de interferón administrados por vía oral, por periodos cortos, con mínimos efectos secundarios, que permitan alcanzar respuestas virales sostenidas (RVS) cercanas a 100% independientemente del estadio de la enfermedad. Esto representa un hito importante en la práctica de la medicina toda vez que ofrece la esperanza de curación a un número significativo de pacientes; el VHC está implicado a nivel mundial en 28% de los casos con cirrosis hepática, 26% de los casos de cáncer hepático y es responsable

de aproximadamente 500,000 muertes anuales.²

Los nuevos AAD son pangénicos, sin efectos inmunosupresores, no requieren de monitoreo frecuente de laboratorio.^{3,4} Todo ello implicará un menor número de visitas al médico y mayor apego al tratamiento. Esto permite entrever la posibilidad de manejo por médicos internistas y gastroenterólogos e incluso por médicos generales, situación que no ocurría con el uso de interferón, ribavirina y los inhibidores de proteasas de primera generación. Todo ello se traduce en un modelo más simplificado de manejo del paciente con hepatitis C y sus complicaciones.

El VHC es un virus RNA de cadena positiva de la familia Flaviviridae que replica su genoma directamente en el RNA sin tener que dar paso a un intermediario de DNA, de manera que no tiene la forma nuclear latente.⁵ De este modo, a diferencia del uso de los antirretrovirales en la infección por VIH, se da la circunstancia de que los fármacos en discusión curarían esta infección en casi 100% de los casos en unos meses.

Este apreciable y ventajoso avance se acompaña, sin embargo, de un importante problema de equidad, toda vez que el costo de estos medicamentos es excesivo

para la gran mayoría de la población mundial,⁶ en este caso, en México en particular, en donde un número importante de pacientes es atendido en instituciones públicas, principalmente las personas con ingresos medios y bajos.

ASPECTOS ECONÓMICOS

Hay poca información disponible que permita estimar el costo de inversión de los nuevos AAD, entre ellos, el hecho de que algunas de las compañías involucradas no inventaron el fármaco, sino que compraron el laboratorio que lo creó; hay que resaltar además que la administración de los AAD por vía oral hace suponer que en su entrega se utilizan tecnologías que permiten un ahorro económico.

El costo del tratamiento es de aproximadamente 84,000 dólares (USA), equivalente a 1,000 dólares (USA) por tableta diaria por un periodo de tres meses.⁷ El costo del desarrollo del producto se puede calcular en hasta 11 billones de dólares; sin embargo, se estima que el valor global del mercado de los nuevos AAD en 2012 era de 5.8 billones de dólares, que crecerá hasta 18.6 billones de dólares anuales para 2019.⁸ El costo de fabricación deberá de ir

disminuyendo progresivamente en esta década al hacerse más eficiente el proceso de manufactura, al haber un aumento de la competencia en el mercado por la introducción de distintos AAD y al aumentar el número de pacientes tratados.⁹ Debe resaltarse que las patentes de estos productos permanecerán cuando menos hasta 2025 cuando, en el mejor de los casos, sería posible producir versiones genéricas a un costo menor. Es difícil estimar el gasto de investigación y el tiempo invertido por los laboratorios del sector público e instituciones universitarias en apoyo a estos desarrollos, aunque es evidente por la literatura médica que se ha apoyado la indagación y exploración de los mecanismos involucrados en forma importante, como sucedió en su momento con el desarrollo de medicamentos para el SIDA.

PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

No existe un programa de tamizaje activo a nivel nacional, de manera tal que la identificación de nuevos casos recaerá en la auto-identificación o detección primaria con base en el conocimiento de factores de riesgo. Si bien las transfusiones de sangre y sus productos fueron históricamente la principal vía de transmisión de hepatitis C, los amplios programas de tamizaje implementados en los bancos de sangre han llevado a una disminución significativa en esta forma de adquisición de la infección.¹⁰⁻¹¹ Esto ha dado lugar a la consideración de otras vías de transmisión como son el uso de drogas IV, principalmente en el norte del país o en las fronteras o al uso de tatuajes por centros no certificados.^{12,13}

En los últimos dos años México ha implementado una estrategia

nacional relacionada con el Seguro Popular en el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos, para el acceso libre a la detección y tratamiento de la hepatitis C en población de 50 años de edad o menos, en estadios tempranos de fibrosis, utilizando interferón pegilado y ribavirina.¹⁴ Con el advenimiento de los nuevos AAD esta estrategia debe de replantearse y estudiar la conveniencia o no de que estos fármacos se administren primero en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis hepática, en un claro intento de detener el avance de la enfermedad hepática y lograr una mayor sobrevida, incluso previniendo complicaciones tales como el cáncer de hígado o la necesidad de trasplante hepático. Un argumento a favor de esta estrategia sería el hecho de que los pacientes con fibrosis hepática incipiente podrían esperar a que con el transcurso del tiempo disminuya el costo de los AAD e incluso a la llegada de productos genéricos. Esta medida plantea la necesidad de volver a revisar la prevalencia de fibrosis avanzada y de cirrosis hepática en el país. Será importante determinar los periodos de transición entre las distintas etapas de fibrosis fundamentalmente F0-1 a F2-3 y de F2-3 a F4 o cirrosis. Una gran ventaja para ello es la disponibilidad de métodos no invasivos para el estadiaje de fibrosis que va desde determinaciones sencillas, utilizando, por ejemplo, el índice de APRI, o pruebas como el fibrotest o el fibroscan.¹⁵

ASPECTOS POLÍTICOS

En una época en que la industria y el mercado farmacéutico están plenamente globalizados, el acceso equitativo a las medicinas es crítico. En el caso especial de los ADD, su alto precio plantea

problemas tanto en países de primer mundo como en países menos desarrollados. Esto lleva a considerar alternativas prácticas, tal como sería la aceptación de que estos medicamentos son esenciales en el Plan Nacional de Salud. En el caso de México, en donde la cirrosis hepática y sus complicaciones representan la quinta causa de mortalidad general, ello es muy recomendable. Algunas alternativas posibles incluirían la negociación por el gobierno de precios diferenciales, tomando en consideración el promedio de ingresos *per cápita*; aunque se ha señalado que esta estrategia no acaba de resolver el problema de inequidad en países de ingresos medios o bajos, toda vez que los accesos mismos a los servicios de salud son muy heterogéneos.¹⁶ Otra opción sería fijar los precios con base en otros factores tales como el tamaño del mercado y el grado de competencia. Adicionalmente se podría negociar el otorgamiento de licencias voluntarias para la elaboración del producto en el país a partir de la adquisición de APIs (ingredientes farmacéuticos activos), tal como se está haciendo en Egipto, país que tiene una prevalencia de hepatitis C de 14.7% en la población general¹⁷ y que llega a ser de 28% en el delta del Nilo.¹⁸

Las estrategias que comentamos dependen en gran parte de incrementar el número de pacientes tratados. No está claro, sin embargo, cómo el gobierno pueda movilizar los recursos necesarios. Falta, además, considerar el costo añadido de interferón pegilado y ribavirina.

Es recomendable que distintas autoridades del gobierno se involucren directamente en la regulación de los precios de los ADD y que ponderen el valor de una po-

lítica pública sobre tratamiento a través de cálculos de beneficio en la salud pública, relación costo-beneficio, disponibilidad de alternativas de tratamiento, ahorros potenciales en otros rubros del sistema de salud y finalmente la posibilidad de acceder a fondos filantrópicos locales e internacionales. En forma coordinada convendría establecer una política de negociación y adquisición de los AAD, minimizando las complicaciones de segmentación del mercado. Esto puede lograrse a través de distintas logísticas como sería, por ejemplo, considerar una participación público-privada.

Es importante considerar, además, ciertas circunstancias de política pública local que convendría implementar en el contexto del reconocimiento de los registros internacionales de los AAD. Algunas acciones puntuales que pueden disminuir el impacto del costo de los nuevos ADD incluyen eliminar la necesidad de estudios clínicos locales de registro, disminuir los costos y frecuencia de los exámenes de laboratorio y descentralizar los sitios de tratamiento, con el claro intento de aumentar la accesibilidad a los mismos.

Una reducción en el costo de la atención de la hepatitis C muy probablemente deberá estar asociada con una disminución en su incidencia en el transcurrir de los años basada en una mejor prevención de los factores de riesgo. Habrá que tomar además en cuenta que para 2015 tendremos la posibilidad de respuesta viral sostenida superiores a 90%, asociada con una reducción significativa de las consecuencias clínicas de la infección por el HCV y una disminución en los gastos de atención directa. Es de esperarse

que disminuyan los casos de cirrosis hepática descompensada, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático. En México aproximadamente 30% de los casos de trasplante hepático se relacionan con el VHC.

ASPECTOS SOCIALES

En 2007 se creó en Ginebra, Suiza, la Alianza Mundial contra la Hepatitis (WHA), organización no gubernamental (ONG) paraguas sin ánimo de lucro, compuesta por más de 170 organizaciones miembros que trabajan en el campo de las hepatitis virales, con el fin de propiciar una mayor sensibilización, prevención, atención, apoyo y acceso al tratamiento. Entre sus objetivos destaca trabajar con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la elaboración de estrategias que permitan a los distintos gobiernos erradicar estas enfermedades.

Aumentar el entendimiento de la salud hepática, en particular sobre los distintos factores de riesgo relacionados con la hepatitis C, propiciaría en el futuro una mayor certidumbre en el manejo de esta enfermedad. Desde hace aproximadamente 15 años se han constituido distintas asociaciones civiles en apoyo a pacientes con hepatitis C, destaca por sus características la Fundación Mexicana para la Salud Hepática que tiene como una de sus virtudes estar integrada en su mayoría por personal no médico, que no padece hepatitis C y, por ende, tiene menor conflicto de interés que aquellas conformadas primordialmente por pacientes. Dentro de sus objetivos está el desarrollo de programas de educación orientados a la prevención de factores de riesgo, promover

campañas de tamizaje, vacunar contra hepatitis B, fomentar la investigación y apoyar con medicamentos a pacientes trasplantados de hígado. Existe una necesidad creciente de educación y entrenamiento orientada a médicos generales.

CONCLUSIONES

En México muchas instituciones en el campo de la salud han alcanzado una madurez tal que ya no dependen sólo de algunos individuos prominentes. Gracias al esfuerzo de varias generaciones, contamos ahora con instituciones que tienen objetivos perfectamente definidos y vitales para el futuro de la atención médica. Es evidente que ante los escenarios que plantean los nuevos ADD en el tratamiento de la hepatitis C, el país requiere ya no de improvisar sino de responder con una estrategia basada en una planeación a corto, mediano y largo plazo, con visión de política pública y médica, en un contexto más amplio que incluya la dimensión social del problema. Esto nos permitiría beneficiarnos en forma oportuna de uno de los avances más significativos que han ocurrido en la medicina a principios de este siglo XXI.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Framework/en/>
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
3. Ahn J, Flamm SL. Frontiers in the Treatment of Hepatitis C virus infec-

- tion. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2014; 10: 90-100.
4. Lange CM, Jacobson IM, Rice CH, Zeuzem S. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med* 2014; 6: 4-15.
 5. Bartosch B, Cosset FL. Cell entry of hepatitis C virus. *Virology* 2006; 348: 1-12.
 6. Costly cures. *The Economist* June 7th, 2014.
 7. Hoofnagle JH, Sherker AH. Therapy for Hepatitis C. The Costs of Success. *N Engl J Med* 2014; 370: 1552-3.
 8. Hepatitis C Industry Global Sales Forecast to 2019. Disponible en: <http://www.rnmarketresearch.com>
 9. Hill A, Cooke G. Hepatitis C can be cured globally, but at what cost. *Science* 2012; 345: 141-2.
 10. PAHO Blood Transfusion Report 2013.
 11. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, Gonçalves FL, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int* 2011; 31(Suppl. 2): 18-29.
 12. White EF, Garfein RS, Brouwer KC, Lozada R, Ramos R, Firestone-Cruz M, Perez AG, et al. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. *Salud Publica Mex* 2007; 49: 165-72.
 13. Romero-Figueroa S, Ceballos-Salgado E, Santillán-Arreygüe L, Miranda-García M, Rubio-Lezama M, Garduño-García JJ. Risk factors associated with hepatitis C virus infection in an urban population of the State of Mexico. *Arch Virol* 2012; 157: 329-32.
 14. Catálogo de enfermedades que cubre el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos del Seguro Popular, 2012.
 15. Saludes V, González V, Planas R, Matas L, Ausina V, Martró E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. *World J Gastroenterol* 2014; 7: 3431-42.
 16. Moon S, Jamberth E, Childs M, Von Schien-Angerer T. A win-win solution?: A critical analysis of tiered pricing to improve access to medicines in developing countries. *Globalization and Health* 2011; 7: 39-49.
 17. Esmat G. Hepatitis C in the Eastern Mediterranean Region. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2013; 19: 587-8.
 18. Ministry of Health and Population. 2008. Egyptian national control strategy for viral hepatitis 2008-2012.

David Kershenobich,*
Luz Ma. Aguilar-Valenzuela,**
Linda Muñoz***

*Dirección General,
 **Dirección de Comunicación
 Institucional y Social, Instituto Nacional de
 Ciencias Médicas y
 Nutrición Salvador Zubirán.
 ***Unidad de Hígado, Departamento
 de Medicina Interna, Hospital
 Universitario Dr. José E. González,
 Universidad Autónoma de Nuevo
 León.

Reimpresos:
Dr. David Kershenobich
 Dirección General
 Instituto Nacional de Ciencias
 Médicas y Nutrición
 Salvador Zubirán
 Vasco de Quiroga, Núm. 15
 14000, México, D.F.
 Tel.: 5573-1127 y 5573-1193
 Correo electrónico:
 kesdhipa@yahoo.com