



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health

## Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos

La FDA advierte sobre el riesgo de reactivación de la hepatitis B en algunos pacientes tratados con antivirales de acción directa para la hepatitis C

### Anuncio de seguridad

[10-04-2016] La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos advierte sobre el riesgo de que el virus de la hepatitis B (VHB) vuelva a convertirse en una infección activa en pacientes que tienen o han tenido previamente una infección con este virus y son tratados con determinados medicamentos antivirales de acción directa (AAD) para el virus de la hepatitis C. En unos pocos casos, la reactivación del VHB en pacientes tratados con medicamentos AAD causó problemas hepáticos graves o la muerte.

Como resultado, estamos solicitando que se agregue *un recuadro de advertencia*, nuestra advertencia más importante, sobre el riesgo de reactivación del VHB en la etiqueta de estos AAD, que indique a los profesionales de la salud que controlen y monitoreen el VHB en todos los pacientes en tratamiento con AAD. Esta advertencia también se incluirá en el folleto de información para pacientes o en el [prospecto](#) de estos medicamentos.

Los medicamentos antivirales de acción directa se utilizan para el tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C (VHC) crónica, la cual puede durar toda la vida. Estos medicamentos reducen la cantidad de VHC en el cuerpo al prevenir que este virus se multiplique y, en la mayor parte de los casos, lo curan. Sin tratamiento, el VHC puede causar graves problemas hepáticos, inclusive cirrosis, cáncer de hígado y la muerte (véase la Lista de antivirales de acción directa).

Los **profesionales de la salud** deben realizar exámenes de detección a todos los pacientes en busca de pruebas de infección del VHB actual o previa antes de iniciar el tratamiento con AAD y controlar a los pacientes con análisis de sangre en busca de brotes o reactivaciones del VHB durante el tratamiento y el seguimiento después de él. Actualmente se desconoce por qué ocurre la reactivación.

Los **pacientes** deben informar a su profesional de la salud si tienen antecedentes de infección de hepatitis B u otros problemas hepáticos antes de tratarse por la hepatitis C. No deje de tomar su medicamento AAD sin antes hablar con su profesional de la salud. Abandonar el tratamiento en forma precoz puede hacer que el virus se vuelva menos sensible a determinados medicamentos para la hepatitis C. Lea el folleto informativo para pacientes o el [prospecto](#) que viene con cada nueva receta, porque la información puede

haber cambiado. Comuníquese de inmediato con su profesional de la salud si tiene fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, ojos o piel amarilla o heces claras, puesto que pueden ser signos de problemas hepáticos graves.

Hemos identificado 24 casos de reactivación del VHB que se informaron a la FDA<sup>1</sup> y de bibliografía publicada en pacientes coinfectados con VHC/VHB tratados con AAD durante los 31 meses desde el 22 de noviembre de 2013 hasta el 18 de julio de 2016.<sup>2-7</sup> Este número incluye solamente los casos presentados ante la FDA, así que es probable que haya más casos que desconocemos. De los casos informados, dos pacientes murieron y uno requirió un trasplante hepático. La reactivación del VHB no se informó como reacción adversa en los estudios clínicos presentados para las aprobaciones de los AAD porque los pacientes con coinfección del VHB no fueron incluidos en los estudios. Los estudios excluyeron a estos pacientes para evaluar específicamente la seguridad de los AAD, incluidos los efectos en el hígado, en pacientes infectados solo con el VHC y sin presencia de otro virus con efectos en el hígado (véase Resumen de la información).

Les pedimos a los profesionales de la salud y a los pacientes que informen los efectos secundarios que surjan de los AAD y de otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Contáctese con la FDA) en la parte inferior de la página.

#### **Lista de antivirales de acción directa (AAD)\***

<b>Marca</b>	<b>Principio(s) activo(s)</b>	<b>Fabricante del medicamento</b>
Daklinza	daclatasvir	Bristol-Myers Squibb
Epclusa	sofosbuvir y velpatasvir	Gilead Sciences
Harvoni	ledipasvir y sofosbuvir	Gilead Sciences
Olysio	simeprevir	Janssen
Sovaldi	sofosbuvir	Gilead Sciences
Technivie	ombitasvir, paritaprevir y ritonavir	Abbvie
Viekira Pak	dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir y ritonavir	Abbvie
Viekira Pak XR	dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir y ritonavir	Abbvie
Zepatier	elbasvir y grazoprevir	Merck Sharp Dohme

\* Tratamientos con AAD que no requieren el uso combinado con interferon. Los medicamentos AAD, Victrelis (boceprevir) y Incivek (telaprevir), no se incluyen en la lista porque se usan combinados con interferon y ya no están disponibles en los Estados Unidos.

#### **Información sobre los antivirales de acción directa (AAD)**

- Los antivirales de acción directa (AAD) son una clase de medicamentos de venta con receta aprobados por la FDA para el tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C (VHC) en adultos. Estos medicamentos están disponibles como

productos de un único principio activo y también combinados con otros medicamentos para el VHC (véase la Lista de antivirales de acción directa).

- Los AAD reducen la cantidad de VHC en el cuerpo al prevenir que el virus se multiplique y, en la mayor parte de los casos, lo curan.
- Antes de comenzar el tratamiento con AAD, los pacientes deben informar a su profesional de la salud si:
  - Tienen actualmente infección de hepatitis B o la han tenido en el pasado.
  - Tienen problemas hepáticos aparte de infección del VHC, tal como cirrosis.
  - Tienen infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Los efectos secundarios comunes de los AAD dependen de cada medicamento, pero pueden incluir cansancio, dolor de cabeza y náuseas.

### **Información adicional para pacientes y cuidadores**

- Si ha tenido hepatitis B o es portador del virus de la hepatitis B (VHB), tomar determinados medicamentos denominados antivirales de acción directa (AAD) para tratar la infección del virus de la hepatitis C (VHC) podría causar la reactivación de la infección del VHB. La reactivación del VHB puede provocar problemas hepáticos graves, inclusive insuficiencia hepática y la muerte.
- Antes de iniciar el tratamiento con AAD, infórmele a su profesional de la salud si tiene antecedentes de infección de hepatitis B u otros problemas hepáticos.
- Si ha contraído el VHB, su profesional de la salud debe controlarlo con análisis de sangre para ver si la infección con ese virus se reactiva mientras toma los AAD y durante algunos meses después de tomar los AAD.
- Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas o consultas sobre su tratamiento del VHC.
- Comuníquese de inmediato con su profesional de la salud si presenta fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, ojos o piel amarilla o heces claras, puesto que pueden ser signos de problemas hepáticos graves.
- Lea atentamente el folleto informativo para pacientes o el [prospecto](#) que viene con sus recetas de medicamentos AAD.

- Informe cualquier efecto secundario como consecuencia del uso de AAD y otros medicamentos a su profesional de la salud y al programa MedWatch de la FDA utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Contáctese con la FDA) en la parte inferior de la página.

### **Información adicional para profesionales la salud**

- La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) ha ocurrido en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC) mientras estaban en tratamiento de la infección del VHC con AAD. Algunos casos llegaron a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte. Este riesgo se ha observado con AAD utilizados sin interferon para el tratamiento de la infección del VHC.
- La reactivación del VHB se define como el aumento abrupto de la reproducción del VHB que se manifiesta como un rápido aumento de la concentración sérica del ADN del VHB o la detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en una persona que previamente tenía HBsAg negativo y anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc) positivo. La reactivación de la reproducción del VHB a menudo es seguida de hepatitis; es decir, un aumento de los niveles de las aminotransferasas y, en casos graves, un aumento de los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y la muerte.
- El mecanismo por el cual ocurre la reactivación del VHB actualmente se desconoce.
- Se han informado casos de reactivación del VHB en pacientes con el VHC tratados con AAD que tienen el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) positivo y también en pacientes con evidencia serológica de infección del VHB resuelta (es decir, HBsAg negativo y anti-HBc positivo) y no recibían tratamiento antiviral para el VHB.
- A fin de reducir el riesgo de reactivación del VHB en pacientes coinfectados con el VHB y el VHC, los profesionales de la salud deben:
  1. Realizar exámenes de detección a todos los pacientes en busca de pruebas de infección del VHB actual o previa antes de iniciar el tratamiento con AAD midiendo el HBsAg y el anti-HBc. En pacientes con pruebas serológicas de infección con el VHB, medir el valor inicial del ADN del VHB antes del tratamiento con AAD.
  2. Controlar a los pacientes que presenten pruebas de infección del VHB actual o previa en busca de signos clínicos o de laboratorio (es decir,

HBsAg, ADN del VHB, niveles séricos de aminotransferasas, bilirrubina) de brotes de hepatitis o reactivación del VHB durante el tratamiento con AAD y el seguimiento después de él.

3. Consulte a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B sobre el control y la indicación del tratamiento antiviral del VHB en pacientes coinfectados con el VHC y el VHB.
- Aconseje a los pacientes que se comuniquen de inmediato con un profesional de la salud si presentan fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, ojos o piel amarilla o heces claras, puesto que pueden ser signos de problemas hepáticos graves.
  - Aliente a los pacientes a que lean atentamente el folleto informativo para pacientes o el [prospecto](#) que viene con sus recetas de medicamentos AAD.
  - Informe cualquier efecto adverso como consecuencia del uso de AAD al programa MedWatch de la FDA utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Contáctese con la FDA) en la parte inferior de la página.

### **Resumen de la información**

Una búsqueda de la [base de datos del Sistema de Notificaciones de Reacciones Adversas de la FDA \(FAERS\)](#) y en la bibliografía médica de casos informados y en bibliografía publicada entre el 22 de noviembre de 2013 y el 18 de julio de 2016 identificó 24 casos de reactivación confirmada de la infección del virus de la hepatitis B (VHB) que estaban recibiendo antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento del VHC.<sup>1-7</sup> La reactivación del VHB generalmente ocurrió dentro de las 4 a las 8 semanas, 52 días en promedio, del comienzo del tratamiento para el VHC. Tres de los pacientes se descompensaron. Dos de ellos murieron y uno requirió trasplante hepático.

El mecanismo por el cual ocurre la reactivación del VHB actualmente se desconoce. Se sabe que estos medicamentos no causan inmunosupresión, pero la reactivación del VHB puede ser el resultado de una compleja interacción de respuestas inmunológicas del portador en el entorno de infección con dos virus de hepatitis. La reactivación del VHB no se informó como reacción adversa durante los estudios clínicos que respaldan las solicitudes de aprobación de los AAD, porque la coinfección del VHB era uno de los criterios de exclusión. Los pacientes con coinfección del VHB fueron excluidos de los estudios iniciales de la fase 3 para permitir la caracterización de la seguridad del fármaco, incluidas posibles reacciones adversas del hígado, en presencia de un virus de hepatitis antes de realizar una evaluación de seguridad más complicada de los medicamentos en pacientes infectados con dos virus de hepatitis.

Doce de los 24 casos finalmente recibieron el tratamiento con antivirales activos contra el VHB, ya sea tenofovir o entecavir. En seis casos no se informó si recibieron o no tratamiento del VHB. Los restantes seis pacientes no recibieron tratamiento del VHB y los informes no tienen suficiente información para evaluar por qué el tratamiento del VHB no se inició. Se informó que el tratamiento del VHB se demoró en al menos 5 de los 12 pacientes, y uno de ellos murió. Posibles demoras en el tratamiento del VHB ocurrieron en al menos otros 3 casos y uno de los pacientes requirió un trasplante hepático. Con el tratamiento del VHB, la mayor parte de los pacientes presentó mejoras en el ADN del VHB y en otros señales y síntomas, tales como niveles elevados de aminotransferasas, malestar general y fatiga.

En 8 de los 24 casos, cuando las aminotransferasas comenzaron a subir, el diagnóstico inicial fue una reacción adversa del medicamento causada por la hepatotoxicidad del AAD y se suspendió el fármaco. Como el estado de los pacientes se deterioraba o no mejoraba, la reactivación del VHB se consideró entre los diagnósticos probables. Así, una secuencia de hechos común fue el inicio del tratamiento contra el VHC basado en AAD, la rápida caída del ARN del VHC a niveles indetectables entre 1 y 2 semanas después de la normalización de los niveles de aminotransferasas (si estaban elevados), seguido de un aumento del ADN del VHB con aumento de los niveles de aminotransferasas o sin él entre la semana 4 y la 8.

Los pacientes que desarrollaron la reactivación del VHB eran heterogéneos en cuanto al genotipo del VHC. Estos pacientes también eran heterogéneos en cuanto a la enfermedad del VHB inicial y corresponden a tres categorías generales de pacientes: los que tienen una carga viral del VHB detectable (n=7), los que tienen HBsAg positivo y carga viral del VHB indetectable (n=4) y los que tienen HBsAg negativo y carga viral del VHB indetectable (n=3). Para los restantes 10 pacientes, el estado de HBsAg era o bien desconocido o bien el VHB inicial no pudo interpretarse.

## Referencias

1. Sistema de Notificaciones de Reacciones Adversas de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FAERS).
2. Balagopal A, Thio CL. Comentario editorial: otro llamado para la cura de la hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2015;61:1307-9.
3. Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, *et al.* Reactivación del virus de la hepatitis B durante el tratamiento exitoso de la hepatitis C con sofosbuvir y simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015;61:1304-6.
4. De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, *et al.* Tratamiento con antivirales de acción directa en adultos infectados con el virus de la hepatitis C: reactivación de la coinfección con el virus de la hepatitis B como otro desafío. *J Clin Virol* 2016;78:27-30.

5. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Reactivación fulminante de la hepatitis B que conduce al trasplante de hígado en un paciente con hepatitis C crónica tratado con simeprevir y sofosbuvir: informe del caso. *J Med Case Rep* 2015;9:164.
6. Kimura H, Ohkawa K, Sakakibara M, Imanaka K, Matsunaga T, *et al.* Eliminación mantenida del ARN del virus de la hepatitis C acompañada por el aumento del ADN del virus de la hepatitis B después del tratamiento a corto plazo con peginterferon- $\alpha$ , ribavirin y simeprevir en pacientes con hepatitis crónica y doble infección del virus de la hepatitis B y la hepatitis C. *Kanzo* 2015;56:422-27.
7. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, *et al.* Hepatitis causada por la reactivación del virus de la hepatitis B en áreas endémicas entre pacientes con hepatitis C tratados con agentes antivirales de acción directa. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5 de julio de 2016. pii: S1542-3565(16)30370-6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.06.023. [Publicación electrónica previa a la impreza].

### **Información relacionada**

[Proceso de revisión de medicamentos de la FDA: Garantía de que los medicamentos sean seguros y eficaces](#)

[Análisis detallado: Manejo de los beneficios y los riesgos de los medicamentos](#)

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov).

### **Contáctenos**

**Para informar de un problema serio**

1-800-332-1088  
1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

**Correo normal:** Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

**Enviar por correo a:** MedWatch 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857