



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TRATAMIENTO Y ALTERNATIVAS
DE LA HEPATITIS C**

Autor: Blanca Lérica Jiménez.

Virginia O'Valle Aísa.

Diego Sánchez Moreno.

D.N.I.: 47552119X

17458283H

51467680M

Tutor: Luis Vicente de la Morena del Valle.

Convocatoria: Febrero 2016.

ÍNDICE	PÁG.
RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Descripción del virus	1
1.2. Patogénesis inducida por la hepatitis C	3
1.3. Diagnóstico	4
1.4. Epidemiología	6
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	7
4. RESULTADOS	7
4.1. Tratamiento	7
4.1.1 Genotipo 1	8
4.1.2 Genotipo 2	9
4.1.3 Genotipo 3	10
4.1.4 Genotipo 4	11
4.1.5 Genotipo 5 y 6	11
4.2. Tratamiento en los pacientes con enfermedad severa en el hígado	12
4.3. Pacientes trasplantados con recaída de la infección por VHC	13
4.4 Casos especiales	13
4.4.1 Coinfección con VHB	13
4.4.2 Coinfección con VIH	14
4.5 Tratamiento manifestaciones extrahepáticas	15
4.6 Tratamiento de la insuficiencia renal	15
5. DISCUSIONES	16
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

La hepatitis C es una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C y es la principal causa de cirrosis y trasplante hepático en el mundo occidental. Se estima que el 3% de la población mundial está infectada por este virus. Sin embargo se ha visto que en torno a un 30%, desconocen que la padecen, debido a que en la mayor parte, las infecciones son asintomáticas y cuando se manifiestan aparecen síntomas inespecíficos como fatiga, náusea, mialgias y fiebre, que pueden hacer difícil el diagnóstico inicial. Por ello, cuando el paciente ya ha sido diagnosticado de la misma, el estado del hígado es muy deteriorado. En la progresión de la enfermedad a la etapa crónica participan factores relacionados con el virus, el huésped y también algunos factores externos. Se ha comprobado que es el principal causante de trasplante de hígado o muerte por enfermedades hepáticas, ya que provoca cirrosis o cáncer de hígado en la mayoría de los casos. El hallazgo de unas pruebas de laboratorio anormales o signos de cirrosis debe hacer pensar en una hepatitis C. Para el diagnóstico se dispone de pruebas serológicas y virológicas; las serológicas detectan anticuerpos contra el virus, en tanto que las virológicas detectan el RNA viral. La gran variedad de cuasiespecies y la variabilidad del virus de la hepatitis C no han permitido hasta ahora la síntesis de una vacuna que brinde protección.

1. INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es causada por un virus perteneciente a la familia *Flaviridae* y género *Hepaciviridae*. Se trata de una enfermedad que afecta al hígado que puede presentarse tanto de forma aguda como crónica. Se ha visto que la principal vía de transmisión es la sangre, siendo las agujas infectadas el vehículo más importante, ya sea en el caso de drogadictos o por utillaje médico. Otras personas adquieren la enfermedad a través de una vía no parenteral, como la vía sexual, aunque es menos frecuente que en el resto de hepatitis. No se transmite por la lactancia, ni por alimentos, ni agua.

1.1 Descripción del virus.

El virus de la hepatitis C tiene un diámetro de 30-60 nm con un genoma RNA monocatenario de polaridad positiva, rodeado por una cápside isosaédrica (core) y una envoltura²⁶.

El genoma contiene un gran marco de lectura abierto de unos 3.000 aminoácidos, flanqueado por 2 regiones no codificantes, 5' y 3'UTR, altamente conservadas. De ellas la región 5' y 1

a porción inicial del gen del core viral son las más conservadas entre diferentes cepas, contienen unos 340 aminoácidos y su principal segmento está constituido por 300 aminoácidos²⁸, y confirman el dominio de entrada al ribosoma en el inicio de la replicación. Ésta puede ser la razón por la cual el VHC inicia la traducción de sus proteínas mediante un mecanismo único y parecido al de los procariotas. La región 3' consta de varios segmentos, de ellos el más conservado es el final que se corresponde con el sitio de reconocimiento de la replicasa durante la iniciación de la síntesis de la cadena negativa del ARN.

La secuencia del VHC, que abarca casi todo el genoma, puede codificar un gran polipéptido que, mediante la acción de determinados enzimas (UHC), daría lugar a dos tipos de proteínas: las estructurales (E) y las no estructurales (NS). Las primeras, C (core) y E (envoltura), presentan escasa variabilidad y se encontrarían cerca de la región 5', y las no estructurales (NS), con mayor variabilidad y más próximas a 3'. La proteína del gen C, correspondería a la proteína de la cápside del virus, mientras que E1 y E2 corresponderían a las proteínas de la envoltura. Dentro de las proteínas no estructurales, se encontrarían NS2, correspondiente a la membrana celular, NS3 con acción helicasa-proteasa, NS4, con dos variedades: NS4a y NS4b (correspondientes también a la membrana celular) y, NS5 con otras dos variedades, NS5a y NS5b y acción RNA- polimerasa RNA dependiente²⁸.

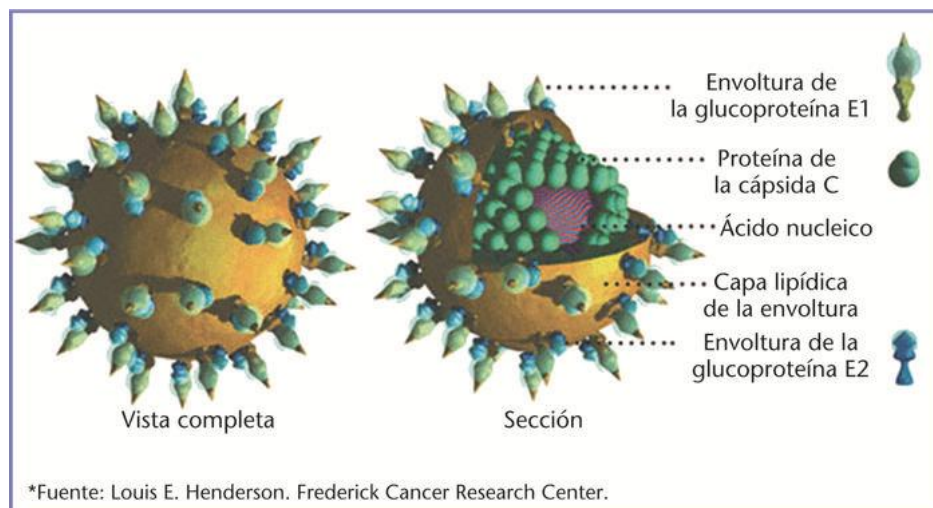


Figura 1. Descripción de la estructura del virus de las hepatitis C.

Se caracteriza por una alta tasa de mutaciones debido a que la ARN polimerasa dependiente del virus no posee actividad exonucleasa 3'-5' correctora de errores, lo que se traduce en un incremento de la heterogeneidad del virus en cada ciclo de replicación. La heterogeneidad es manifiesta por los genotipos o variantes entre distintos individuos y por la existencia de cuasiepecies en un mismo individuo. El virus es capaz de originar infecciones agudas y persistentes. Se conocen 7 genotipos

(1 al 7) y, al menos, 67 subtipos²⁹ diferentes que se designan con letras minúsculas. Los genotipos tienen aproximadamente un 65% de homología entre sí, mientras que los subtipos muestran de un 77-79%. Aunque los diferentes genotipos se pueden encontrar repartidos por todo el mundo, hay claras diferencias en cuanto a su distribución geográfica, incluso entre los diferentes grupos de población de una misma área geográfica. Así pues, los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3a se encuentran en el 90% de las infecciones por el VHC en América del Norte y en Sudamérica, Europa, Rusia, China, Japón, Australia y Nueva Zelanda; siendo el 1b el que más infecciones produce (Fig. 1), la mayoría se encuentran en el Este y Sur de Europa, China y Japón. El genotipo 3 es muy frecuente en América y en Europa, y los otros genotipos se encuentran en Asia o África.

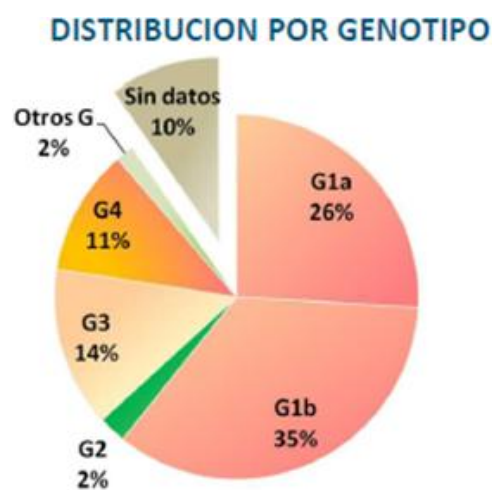


Figura 2. Distribución proporcional de la hepatitis C según el genotipo.

1.2 Patogénesis inducida por el virus de la hepatitis C

La infección por el VHC puede cursar de forma aguda o crónica. Las infecciones agudas son frecuentemente asintomáticas. Si existen síntomas, estos son inespecíficos, leves y desaparecen en pocas semanas. Las hepatitis agudas por VHC evolucionan a la cronicidad en un 80% de los casos y raramente presentan una evolución fulminante. La hepatitis crónica por VHC es la principal causa de cirrosis hepática y de trasplante hepático. Aunque los síntomas no se correlacionan perfectamente con la evolución de la enfermedad, se describe fatiga, náuseas, anorexia, artralgias, mialgias y pérdida de peso, también dolor abdominal, prurito, coluria y deterioro cognitivo. Los niveles de transaminasas tampoco siguen una relación lineal con la evolución de la enfermedad.

Las mayores complicaciones de la infección por el VHC son la cirrosis, con descompensación hepática, ascitis, varices esofágicas, hemorragias y encefalopatía hepática y el carcinoma

hepatocelular. Son frecuentes, además, las manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad de carácter autoinmune como la tiroiditis, la crioglobulinemia mixta, la artritis o la glomerulonefritis.

1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por VHC se realiza de forma secuencial. Los marcadores serológicos y moleculares virales de utilidad clínica son los siguientes: los anticuerpos antiVHC, indicadores de infección, y el marcador de replicación activa, el ARN viral. También se determina el antígeno del core del VHC, que ha sido empleado por algunos laboratorios como replicación viral⁶.

Mediante las pruebas de detección o cribado se detectan los anticuerpos, anti-VHC totales, frente a péptidos recombinantes del VHC mediante enzimoimmunoanálisis, se realizan como prueba inicial en el diagnóstico de la enfermedad.

Se trata de una patología de fácil diagnóstico, sin embargo existe un gran número de personas que desconocen ser infectados con el virus (Fig.2). Esto es debido a que esta infección no produce molestias iniciales, por lo que cuando es diagnosticada, el hígado está en condiciones pésimas, provocando que el tratamiento sea más complicado. Por lo tanto es conveniente realizar un diagnóstico precoz y en cualquier momento en el que aparezcan anomalías en la analítica, realizar pruebas complementarias para asegurarse de tener un correcto tratamiento.

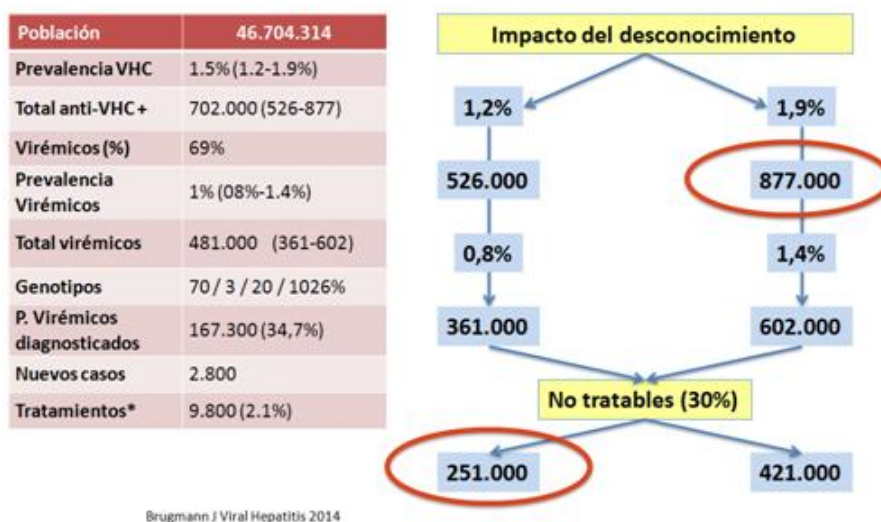


Figura 3. Potencial impacto del desconocimiento de la presencia de la enfermedad.

Los anticuerpos anti-VHC aparecen en el suero de los pacientes al cabo de 6 semanas tras la infección. Durante este periodo conocido como “ventana serológica”, la determinación de estos anticuerpos es negativa, por lo que la negatividad de estas pruebas en una muestra única no descarta la infección por el virus. Por otro lado, su positividad no distingue entre los pacientes con infección

pasada o crónica activa, por lo que se deben realizar pruebas de confirmación, debido a los posibles falsos positivos. Se realizan así, técnicas de inmunoblot recombinante (RIBA-2), con más especificidad que las pruebas anteriores para la detección del anti-VHC IgG.

Se desconoce el significado real de los anti-HCV IgM y no se considera un marcador útil en el diagnóstico diferencial.

La determinación del ácido ribonucleico del virus en el suero, está indicado tras obtener un resultado positivo en los test de detección de anticuerpos anti-VHC. El método de elección tanto para su identificación como cuantificación es la PCR a tiempo real, con una elevada sensibilidad y especificidad. Este marcador confirma la infección vírica y la replicación del virus. Tiene gran importancia durante el periodo ventana, para el diagnóstico temprano, dado que se el ARN es la primera evidencia bioquímica de infección por el VHC, pudiéndose detectar desde el inicio de la infección, permite además el diagnóstico de la hepatitis C crónica, tras confirmar su presencia tras 6 meses de la infección. Hay que tener en cuenta que un resultado negativo en una muestra puntual no descarta la infección, dado que la viremia puede ser intermitente.

Además podemos determinar mediante inmunoanálisis el VHC-Agc o proteína de la nucleocápside del VHC se puede observar en las dos primeras semanas de la infección aguda. Si se confirma su presencia, permite diagnosticar la infección activa sin necesidad de recurrir a las técnicas de análisis molecular, ya que los niveles de este antígeno se correlacionan con los del RNA-VHC en pacientes con infección crónica pero no es un marcador adecuado para valorar la respuesta al tratamiento.

Las pruebas de genotipificación basadas en el análisis de la secuencia genómica viral, no condicionan la evolución clínica, pero ayudan a predecir la probabilidad de respuesta al tratamiento¹⁵, estableciendo la dosis necesaria de los fármacos y el tiempo de administración. Deberá realizarse también una serología frente a otros virus hepatotropos y frente al VIH²⁹.

ARN VHC	Anti-VHC	Interpretación
+	-	Hepatitis aguda, se confirma con seroconversión posterior
+	+	Infección. Diferenciar entre aguda o crónica con el título de IgM anticore del VHC o la aivez de los anticuerpo IgG.
-	-	No infección
-	+	Repetir diagnóstico, viremia transitoria

Tabla 1. Perfiles virológicos observados en la clínica de hepatitis C.

1.4 Epidemiología

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema sanitario a escala mundial que afecta a más 170 millones de personas, lo que representa una prevalencia del orden del 3% de la población mundial. Más de 53.700 muertes al año pueden ser directamente atribuibles al VHC, aunque la OMS estima que más de 308.000 muertes al año son probablemente debidas al cáncer de hígado causado por el VHC, junto a una proporción significativa de 785.000 muertes por cirrosis. En conjunto, estos datos sugieren que el VHC es responsable de aproximadamente un millón de muertes al año.

Datos de seroprevalencia del VHC en población mundial muestran una amplia variación, así Asia Central y Oriental más África del Norte y Oriente Medio se estima que tienen una alta prevalencia (> 3,5%), Asia meridional y sudoriental, África subsahariana, Zona Andina, Centro y Sur de América Latina, El Caribe, Oceanía, Australasia (Australia, Nueva Zelanda, Nueva Guinea, y las islas vecinas del Pacífico), Occidental, Central y Europa del Este tienen una prevalencia moderada (1,5% - 3,5%), mientras que la región Asia Pacífico, América Latina Tropical, y América del Norte tienen una baja prevalencia (<1,5%).

En la Unión Europea, la prevalencia de personas infectadas con hepatitis C varía entre los diferentes países que la conforman, así la prevalencia más alta, mayor del 2%, se da en el sur de Europa (Italia, Rumanía y España).

En España según recoge Bruguera en la revisión hecha en el año 2006, la prevalencia de personas anti-VHC positivas en población general se encuentra entre el 1 y el 2,6% lo que supondría un número de personas infectadas entre 480.000 y 760.000. Existen amplias diferencias geográficas, concentrándose la mayor afectación en las comunidades más urbanizadas (entre el 2,5 y el 2,6% de Madrid y Cataluña respectivamente) y menor en las menos urbanizadas (1,6% en Asturias). La distribución por edad también es heterogénea mostrando una curva con dos picos, indicativos de patrones epidemiológicos diferentes, que dependen del mecanismo de transmisión más prevalente en cada grupo. Los picos se corresponden con el grupo de edad entre 30 y 45 años, cuya infección es atribuible al consumo de drogas por vía parenteral, y el de los mayores de 65 años, atribuible a la recepción de transfusiones antes de 1990 o al uso clínico de jeringuillas no esterilizadas antes de 1975 que fue cuando se introdujo en España el material de un solo uso. Las diferencias por sexo son más notables en las edades comprendidas entre 25 y 45 años, donde es más elevada la prevalencia en varones, quizá debido a que la toxicomanía intravenosa es más frecuente en ellos.

2. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo ha sido exponer la importancia de la hepatitis C, como uno de los principales problemas de Salud Pública, y abordar el tratamiento actual basado en la reciente aparición de nuevos fármacos antivirales, especificando, cuál es la mejor elección en función de las características del paciente.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de estudios relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis viral causada por el VHC en la práctica clínica actual.

Las publicaciones se obtuvieron de entre las referencias de MEDLINE utilizando su motor de búsqueda PubMed usando las palabras de referencia: VIH, VHC, Interferón, Sofosbuvir.

También se incluyeron datos de informes realizados por organismos oficiales dedicados al estudio y control de la hepatitis, como Asociación Española para el Estudio del Hígado y OMS.

Asimismo, se obtuvo información de páginas web especializadas en la enfermedad y se consultaron las fichas técnicas de los medicamentos comercializados, disponibles en la página web de la Agencia Europea del Medicamento.

Se obtuvieron datos más novedosos y relevantes de esta infección mediante la participación activa del Jefe de Servicio de Aparato Digestivo, Dr. José Luis Calleja, responsable del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid. Gracias a su colaboración se recogió información estadística sobre los tratamientos más actuales y a los pacientes a los que iban dirigidos.

4. RESULTADOS

4.1 TRATAMIENTO

Podemos clasificar a los fármacos para el tratamiento de la hepatitis C en tres grandes grupos:

- Inhibidores de la proteasa NS3/4A, incluyen los medicamentos actualmente aprobados Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, Danoprevir, Faldaprevir, Sovaprevir, ABT-450 y MK-572.
- Inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC, pueden ser análogos de nucleósido/nucleótido como Sofosbuvir, Mericitabine y ALS-00 (VX-35), o no análogos de nucleósido como Deleobuvir, Setrobuvir, ABT-07, ABT-333, BMS-7935 y VX-222.
- Inhibidores del complejo de replicación NS5A, que incluyen Daclatasvir, Ledipasvir y

ABT-267.

- Inmunomoduladores (citoquinas): Peg-interferón.

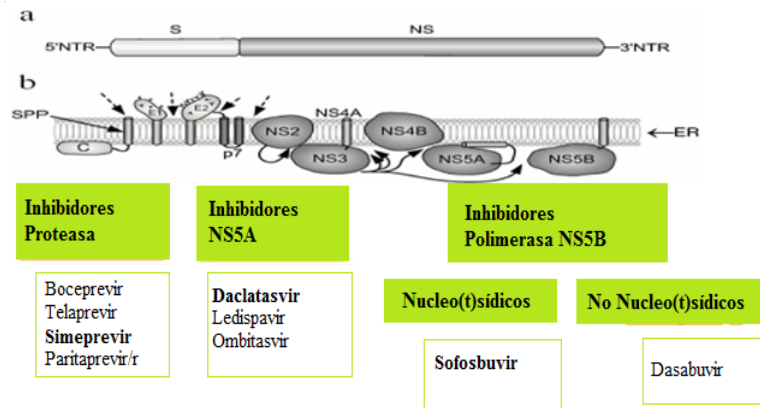


Figura 3. Clasificación de los principales fármacos anti VHC según su mecanismo de acción

El objetivo del tratamiento es curar la infección con el fin de prevenir las posibles complicaciones hepáticas y extrahepáticas derivadas de esta.

La evolución de la hepatitis C es paralela al acúmulo de fibra de colágeno en el hígado, por tanto una vez confirmada la infección, debe evaluarse la gravedad del daño hepático, factor imprescindible para establecer la línea terapéutica y el seguimiento de los pacientes. Se sigue la escala de fibrosis METAVIR que se divide en 5 estadios desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis)¹.

La prioridad del tratamiento se basa en el estado de fibrosis (F3-F4), riesgo de progresión a estados avanzados de la enfermedad, presencia de manifestaciones extrahepáticas o cirrosis descompensada, o pacientes coinfectados con HIV o HVB, pacientes pre o post-trasplantados.

Se considera el fin de la terapia y curación de la infección cuando el paciente alcanza una respuesta virológica sostenida (RVS), es decir, el RNA VHC es indetectable a los 6 ó 12 meses tras finalizar el tratamiento.

Las pautas que se describen a continuación abarcan el espectro completo actual del tratamiento de la enfermedad, esquematizado a partir de las distintas características que condicionan la elección de una u otra pauta terapéutica (genotipo, presencia de cirrosis e historia de tratamientos previos).

4.1.1 Genotipo 1

Los pacientes infectados con el genotipo 1, pueden haber estado expuestos a tratamientos previos o por el contrario no haber sido tratados anteriormente. A ambos grupos se le puede aplicar una terapia con Interferón o libre de Interferón.

Las pautas de los tratamientos con Interferón en ambos grupos de pacientes (expuestos y no

expuestos) son las siguientes:

- Administración de Peginterferón con Ribavirina y Simeprevir durante 12 semanas, seguidas de 12 semanas de Peginterferón con Ribavirina en aquellos pacientes que tengan ARN-VHC negativo en la semana 4 (80% de los pacientes) o bien, administración de Peginterferón más Ribavirina y Sofosbuvir durante 12 semanas.

A continuación se describen las pautas de los tratamientos libres de Interferón en pacientes que no han sido expuestos a un tratamiento previo:

- Se puede administrar Sofosbuvir / Simeprevir (con o sin Ribavirina) durante 12 semanas o también Sofosbuvir / Ledipasvir durante el mismo periodo de tiempo que la terapia anterior. En caso de que el paciente presente cirrosis, además de Sofosbuvir/ Ledipasvir se debe añadir Ribavirina. Otra alternativa sería Sofosbuvir y Daclatasvir (con o sin Ribavirina) durante 12 semanas.
- Otra opción sería la administración de Paritaprevir, Dasabuvir, Ombitasvir durante 12 semanas; esta pauta es efectiva para los pacientes con genotipo 1 y subtipo b, sin embargo para aquellos que presentan el genotipo 1 y subtipo a y pacientes con cirrosis (independientemente del subtipo) el tratamiento sería, Paritaprevir, Dasabuvir, Ombitasvir y Ribavirina durante 12 semanas.

Para aquellos pacientes que han sido tratados anteriormente, la terapia que se lleva a cabo es libre de Interferón. Este tratamiento consiste en la administración de:

- Sofosbuvir y Simeprevir (con o sin Ribavirina) durante 12 semanas, o bien Sofosbuvir y Daclatasvir (con o sin Ribavirina) durante 24 semanas. Una alternativa sería la administración de Sofosbuvir/ Ledipasvir durante 12 semanas.

En pacientes con cirrosis hepática o con fallo previo a pautas que contengan Sofosbuvir, la terapia correcta sería Sofosbuvir/Ledipasvir con Ribavirina durante 12 semanas.

Para pacientes con el genotipo 1b la terapia adecuada sería:

- Paritaprevir, Dasabuvir, Ombitasvir durante 12 semanas, habría que añadir Ribavirina en pacientes cirróticos. Sin embargo en pacientes con el genotipo 1a el tratamiento correcto sería Paritaprevir, Dasabuvir, Ombitasvir con Ribavirina (24 semanas en cirróticos).

4.1.2 Genotipo 2

En pacientes con genotipo 2, naive y aquellos que presenten recaídas a Interferón y Ribavirina, la pauta de elección es:

- La combinación de Sofosbuvir y Ribavirina durante 12 semanas, y si el paciente tiene

cirrosis se alargará hasta las 16 semanas.

- En pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento de Interferón y Ribavirina o a Sofosbuvir y Ribavirina, se recomienda la combinación de Sofosbuvir, Interferon pegilado y Ribavirina durante 12 semanas o Sofosbuvir con Ribavirina durante 16-24 semanas.

4.1.3 Genotipo 3

La pauta a seguir en la infección causada por el genotipo 3 se describe a continuación, en todas ellas los pacientes alcanzan elevadas tasas de RVS, superiores al 90%.

Las pautas eficaces, que han demostrado tasas elevadas de RVS en los pacientes naive, independientemente de si presentan o no cirrosis significativa (F2-F4), son:

- Triple combinación Interferón, Sofosbuvir y Ribavirina durante 12 semanas en pacientes susceptibles de ser tratados con PEG-IFN.
- La asociación Sofosbuvir con Ribavirina, la duración óptima de este tratamiento es de 24 semanas.
- Se puede administrar también Sofosbuvir con Daclatasvir, 12 semanas; se recomienda asociar esta combinación con Ribavirina en pacientes cirróticos durante 24 semanas.
- Otra opción eficaz es Sofosbuvir/Ledipasvir con Ribavirina, 12 semanas.

En situaciones donde ninguno de estos tratamientos está disponible, se puede considerar la administración de Interferón y Ribavirina, según la guía EASL Clinical Practice⁵.

El tratamiento de pacientes con recaídas o no respondedores a tratamientos previos se basa en las siguientes estrategias terapéuticas:

- La administración de Sofosbuvir con Interferón y Ribavirina durante 12 semanas. Esta combinación ha tenido buenos resultados en pacientes retratados, los cuales habían sido previamente tratados con Interferón y Ribavirina o Sofosbuvir y Ribavirina, alcanzando con este tratamiento un RVS elevado independientemente de presencia de cirrosis.
- La doble combinación Sofosbuvir con Ribavirina durante 24 semanas no es recomendable para pacientes cirróticos tratados con Interferón y Ribavirina o sometidos a este mismo tratamiento durante 12 semanas.
- Se puede administrar también Sofosbuvir y Daclatasvir durante 12 semanas, en el caso de pacientes cirróticos es aconsejable añadir Ribavirina o alargar el tratamiento a 24 semanas, o Sofosbuvir/Ledipasvir con Ribavirina durante 12 semanas.

4.1.4 Genotipo 4

Existen 6 opciones de tratamiento disponibles para el tratamiento de la hepatitis C causada por el genotipo 4 del virus, que incluyen dos pautas con Interferón y 4 libres de Interferón. En situaciones donde estos regímenes no estén disponibles, se considera aceptable la administración de Interferón y Ribavirina, según la Guía de la EASL Clinical Practice⁵.

Las distintas estrategias que se recomiendan son: como tratamiento de elección en pacientes naïve o con recaídas se administran las siguientes combinaciones:

- Sofosbuvir/Ledispavir durante 12 semanas, los pacientes cirróticos se les deberán administrar también Ribavirina, en aquellos pacientes con cirrosis compensada o que no toleran la Ribavirina, se les administrara la doble combinación durante 24 semanas.
- Paritaprevir, Ombitasvir, Ritonavir, Ribavirina durante 12 semanas en no cirróticos, en el caso de pacientes cirróticos se alarga el tratamiento a 24 semanas

Se evaluaron otras combinaciones de tratamientos en diferentes estudios, en los cuales se observaron tasas de RVS inferiores a los resultados obtenidos en los tratamientos de elección.

Como tratamientos de segunda opción se incluyen:

- Sofosbuvir y Simeprevir durante 12 semanas (pocas evidencias clínicas), en pacientes cirróticos se alargara el tratamiento a 24 semanas o se asociará a Ribavirina. (Datos extrapolados de la infección por genotipo 1).
- Sofosbuvir, Interferón y Ribavirina durante 12 semanas, no se disponen de datos individualizados de eficacia según la presencia o no de cirrosis.
- Sofosbuvir y Daclatasvir durante 12 semanas en pacientes no cirróticos y en pacientes cirróticos se alargara el tratamiento a 24 semanas o se asociará a Ribavirina. (Datos extrapolados de la infección por genotipo 1).
- Sofosbuvir y Ribavirina durante 24 semanas en pacientes no respondedores a Interferon y Ribavirina.
- Otro tratamiento disponible es la combinación de Simeprevir, Interferon y Ribavirina durante 24-48 semanas.

4.1.5 Genotipo 5 y 6

Tiene baja prevalencia en España y su tratamiento se individualiza a cada paciente. Están disponibles 3 tratamientos para los pacientes infectados por estos genotipos, los cuales se disponen a continuación:

- La triple combinación Interferón, Ribavirina y Sofosbuvir.

- las combinaciones libres de Interferón, Sofosbuvir y Ledispavir.
- Sofosbuvir y Daclatasvir, se recomienda añadir Ribavirina en el caso de pacientes cirróticos.

Al igual que en el tratamiento de otros genotipos, en el caso de no estar disponibles estas estrategias se acepta la administración de Ribavirina e Interferón.

4.2 TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD SEVERA EN EL HÍGADO

Los pacientes que presentan cirrosis hepática son indicados de trasplante hepático cuando poseen una insuficiencia hepatocelular grave o cuando además de la cirrosis, desarrollan un hepatocarcinoma no subsidiario de resección quirúrgica, aunque su función hepática se encuentre conservada.

4.2.1 Pacientes con cirrosis descompensada que no tengan indicación de trasplante hepático

El principal tratamiento es la utilización de Sofosbuvir y Ribavirina durante 16-20 semanas para el Genotipo 2 y la combinación de Sofosbuvir y Ledispavir para el resto de genotipos. Aquellos pacientes que no toleran la Ribavirina, se ha utilizado una combinación entre el Sofosbuvir y el Ledispavir o el Sofosbuvir y el Daclastavir.

Esto ha demostrado tener beneficios sobre las funciones hepáticas.

4.2.2 Pacientes con cirrosis compensada con indicación de trasplante hepático

Generalmente, el trasplante hepático es el medio de elección para aquellos pacientes que posean una enfermedad hepática en su fase terminal. Sin embargo en el caso del virus de la Hepatitis C, no es así, debido a que puede dar lugar a recurrencia si no se tiene una adecuada prevención.

Cuando el paciente entra en lista de espera, los principales objetivos son, la prevención de la reinfección del injerto y mejorar la supervivencia del enfermo, además de mejorar la función hepática y retrasar en la medida de lo posible dicho trasplante.

Por ello se recomienda una terapia antiviral, realizándose lo antes posible.

Se describen dos casos de pacientes con cirrosis:

- Pacientes con cirrosis compensada: en este caso deben ser tratados con una combinación de Sofosbuvir y Ribavirina durante 16-20 semanas para el genotipo 2 y una combinación a dosis fija de Sofosbuvir y Ledispavir junto con Ribavirina durante 12 semanas para el resto de genotipos. La terapia con Interferón es aceptable en el caso de que las terapias anteriores no tengan efecto²⁴.

- Pacientes con cirrosis descompensada solo es posible la terapia libre de Interferón, siendo la más adecuada la utilización de los agentes antivirales mencionados anteriormente. Sin embargo los datos recogidos hasta el momento son limitados por lo que no se puede establecer con seguridad.

Se ha visto que es recomendable que el paciente posea un mínimo de 30 días de carga viral indetectable antes de la realización del trasplante, ya que consigue reducir en gran cantidad una posible reinfección post-trasplante.

La información actual sigue siendo incompleta en cuanto al tiempo óptimo de la realización del trasplante y requiere en la mayoría de los casos una monitorización individualizada de los pacientes. A su vez hay que tener en cuenta la posibilidad de aparición de resistencias con los agentes antivirales en el caso de que se produzca fracaso virológico post-trasplante.

4.3 PACIENTES TRANSPLANTADOS CON RECAÍDA DE LA INFECCIÓN POR VHC

La recurrencia de la infección con VHC es universal y da lugar al desarrollo de una forma de hepatitis C con un espectro de mayor gravedad. Por ello todos los pacientes deberían ser considerados para la terapia post-trasplante. La hepatitis aguda, la presencia de fibrosis moderada o una hipertensión portal durante el primer año después del trasplante, indica una progresión acelerada de la enfermedad con posible pérdida del injerto y una urgencia a la hora de comenzar el tratamiento antiviral.

En principio todos los pacientes deberían ser tratados con una terapia libre de Interferón y con Ribavirina durante 12 o 24 semanas. Las pautas que se indican para cada genotipo son las mismas que para los pacientes inmunocomprometidos.

4.4 CASOS ESPECIALES

4.4.1. Coinfección con VHB

Estos pacientes son tratados siguiendo las mismas reglas que para los que están infectados únicamente por el virus de la hepatitis C. Si el VHB se replica a niveles significantes antes, durante o después del tratamiento del VHC, se recomienda una terapia basada en análogos de nucleósidos/nucleótidos.

4.4.2 Coinfección con VIH

La enfermedad hepática en este tipo de pacientes progresa de manera más acelerada y puede dar lugar a cirrosis hepática descompensada y muerte hepática con mayor frecuencia que para los pacientes mono infectados con VHC. A su vez, los enfermos tienen mayor posibilidad de desarrollar cáncer, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal, osteoporosis o deterioro cognitivo.

El tratamiento antirretroviral debe, por tanto, iniciarse en estos pacientes con independencia del recuento de células CD4 y previamente al tratamiento del VHC.

Se considera como prioridad el tratamiento para aquellos pacientes que presenten una fibrosis significativa o con manifestaciones extrahepáticas.

En pacientes con función hepática conservada puede utilizarse cualquiera de los fármacos antirretrovirales. Sin embargo en aquellos que posean una insuficiencia hepatocelular importante, el margen terapéutico de los inhibidores de la proteasa es superior al del Efavirenz y la Nevirapina.

En el caso de hepatitis C crónica, las pautas de tratamiento son las mismas que en pacientes mono infectados por dicho virus. Se han descrito diferencias en cuanto al uso de determinados fármacos:

- Simeprevir puede emplearse sin ajuste de dosis junto a Rilpivirina, Raltegravir, Tenofovir, Emtricitabina, Abacavir y Lamivudina.
- Sofosbuvir puede emplearse sin ajuste de dosis junto a Rilpivirina, Raltegravir, Tenofovir, Emtricitabina, Darunavir potenciado y Efavirenz.
- Daclatasvir puede emplearse sin ajuste de dosis junto a Abacavir, Lamivudina, Tenofovir, Darunavir potenciado y Emtricitabina.
- Ledispravir puede coadministrarse con Abacavir, Lamivudina, Emtricitabina, Rilpivirina, Efavirenz, Atazanavir no potenciado, Raltegravir y Dolutegravir. Se ha visto que es posible emplearlo como un fármaco inhibidor de la proteasa potenciado si no se usa con Tenofovir. En la mayor parte de los casos es necesario una monitorización de la función renal.
- La combinación de Paritegravir, Ombitasvir y Dasabuvir puede administrarse conjuntamente con Tenofovir, Emtricitabina, Lamivudina, Raltegravir, Atazanavir y Darunavir, en pacientes que no posean resistencia a inhibidores de la proteasa.

En cuanto a la hepatitis C aguda es de gran importancia la necesidad de tener un diagnóstico precoz, pues es en esta fase donde se produce una mayor respuesta al tratamiento y una posibilidad de transmisión elevada, debido sobre todo a la alta viremia. El tratamiento es indicado en aquellos casos donde la carga viral permanece detectable durante al menos 12 semanas después del diagnóstico. En estos se puede tratar con Interferón pegilado, Ribavirina y Telaprevir, los cuales

han dado resultados de eficacia y seguridad aceptables⁴.

Actualmente no se tiene suficiente información sobre los nuevos antivirales, pero sí se conocen las altas tasas de respuesta cuando la enfermedad es crónica, por lo que se debería realizar una monitorización individualizada de la viremia durante 6 meses y aquellos pacientes en los que persiste dicha viremia, iniciar el tratamiento como si fuera hepatitis crónica.

4.5 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

- Crioglobulinemia mixta: el tratamiento de esta enfermedad junto con manifestaciones de vasculitis asociadas a infección crónica de VHC, se basa principalmente en terapia libre de Interferón. Esta puede realizarse de forma aislada o junto con medidas dirigidas a la depleción de linfocitos B monoclonales, en el caso de que las manifestaciones sean severas. Se llevaría a cabo una plasmaféresis y el fármaco de elección sería el Rituximab.
- Linfoma no Hodgkin de células B asociado a infección crónica de VHC: como en el apartado anterior, la terapia más adecuada es el tratamiento libre de Interferón, ya sea solo o asociado a un tratamiento citorreductor. En cualquier caso, se requiere la coordinación activa de hematólogos y oncohematólogos.
- Resistencia a insulina con o sin Diabetes Mellitus tipo 2: la presencia de infección crónica de VHC provoca un empeoramiento de las funciones hepáticas dando lugar a un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. Debido a esto, los pacientes que la padecen poseen prioridad a la hora de recibir un tratamiento antiviral, ya que mejora la recuperación viral sostenida.
- Otras manifestaciones extrahepáticas como fatiga crónica, líquen plano y la porfiria tardía: no existen evidencias suficientes para establecer una priorización del tratamiento antiviral.

4.6 TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA RENAL

La infección crónica por VHC es muy frecuente en pacientes que padezcan insuficiencia renal crónica, especialmente en aquellos casos que se requiera diálisis. Es en estos últimos y en aquellos que se encuentren en lista de espera de recibir trasplante, donde es necesario realizar una determinación de anticuerpos anti-VHC y ARN de VHC.

A su vez, todos los enfermos que sean candidatos de recibir un trasplante renal, son valorados de iniciar un tratamiento previo de la infección por VHC, siempre con terapia libre de Interferón.

En el caso de enfermos con insuficiencia renal crónica en estadio III, aclaramiento de creatinina entre 30 y 59 ml/min, su tratamiento se basa en una terapia libre de Interferón, dependiendo del genotipo del virus; Sofosbuvir se emplea en todos los genotipos; en los de tipo 2, se usa en asociación con Ribavirina; en los de tipo 3, en asociación con Daclatasvir o Ledipasvir¹⁶.

En aquellos pacientes que presenten unos niveles de aclaramiento de creatinina inferiores a 30 ml/min, es decir, una insuficiencia renal en estadios IV y V, el tratamiento adecuado es la combinación PR (Interferón pegilado+Ribavirina), con ajuste de dosis. También se pueden utilizar Daclatasvir, Simeprevir, Paritaprevir, Dasabuvir y Ombitasvir, sin necesidad de ajustar las dosis. Se ha visto que no es recomendable el uso de Sofosbuvir en este tipo de pacientes.

5. DISCUSIÓN

Los diferentes genotipos se han asociado con la tasa de respuesta al tratamiento con Interferón y también a la combinación de Interferón y Rivabirina. Así pues, los pacientes infectados con virus del genotipo 1, en particular el subtipo 1b, responden peor al tratamiento que los infectados con genotipos 2 ó 3. En nuestro país, el 80-90% de las infecciones se deben al genotipo 1b. También las personas infectadas con virus del genotipo 4 y 5 tienen un bajo índice de respuesta. Por el contrario, las mejores respuestas se producen en los infectados por los genotipos 2 y 3 que se han distribuido con mayor frecuencia en el subgrupo de pacientes con antecedentes de adicción a drogas por vía endovenosa.

El descubrimiento de Sofosbuvir (Sovaldi®), primer antiviral directo frente al VHC, con actividad antiviral frente a todos los genotipos, originó una gran controversia en la Sanidad Española en el año de su comercialización (2014). La problemática fue debida al difícil acceso de los pacientes afectados al nuevo fármaco, por su elevado coste y prioridad para su consecución, inasumible para el público general. Finalmente se aprobó su inclusión en el sistema público para el grupo de pacientes definido por el Informe de Posicionamiento Terapéutico, que establece los criterios de administración²¹, siendo prescrito por el especialista hepatólogo²⁵.

Debido al problema de salud que supone la hepatitis C el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha desarrollado un Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, el cual entró en vigor el 1 de Abril de 2015 y establece objetivos

específicos y acciones prioritarias a desarrollar en los próximos años. El objetivo de este plan es la disminución de la morbilidad y mortalidad causada por el virus de la hepatitis C en la población española, incluyendo medidas de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

6. CONCLUSIONES

El tratamiento oral con distintas combinaciones consigue tasas de curación en más del 90% de los pacientes con infección por VHC, habiéndose obtenido buenos resultados en la práctica clínica, sin efectos secundarios relevantes. Los objetivos de esta estrategia terapéutica es aumentar la RVS en todos los genotipos, reducir los efectos adversos y el número de pastillas con el fin de mejorar la adherencia, acortar la duración del tratamiento y eliminar la Ribavirina.

Por consiguiente, la utilización de los antivirales de acción directa, simplifica el tratamiento y reduce considerablemente las necesidades de seguimiento. No obstante, son necesarios más estudios, especialmente en algunas subpoblaciones de mayor riesgo y la obtención de resultados a largo plazo.

De este modo, se pretende direccionar así el manejo futuro del HCV; con este nuevo plan se busca lograr un resultado positivo, disminuyendo la carga de morbilidad y los costes sanitarios, dos de los principales dilemas actuales.

Se está investigando en una nueva molécula que combina distintos fármacos, administrada por vía oral a todos los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C independientemente del genotipo causante de la infección. Este nuevo descubrimiento supondría un gran avance debido a que ofrecería tasas de curación muy elevadas a los pacientes infectados indistintamente del genotipo del VHC. Supondría una mayor facilidad a la hora de establecer el tratamiento, ya que no habría necesidad de individualizar según las características del paciente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española para el estudio del hígado. Documento del II Consenso español sobre Tratamiento de la Hepatitis C. Abril 2015.
2. AASLD 2013: Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks Cures Most Genotype 2-3 Hepatitis C Patients. Disponible en: <http://www.hivandhepatitis.com/hcv-treatment/experimental-hcv-drugs/4403-aasld-2013-sofosbuvirribavirin-for-24-weeks-cures-most-genotype-3-hepatitis-c-patients>
3. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Disease Society of North America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed 1-March-2015.
4. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Miralles Martín P, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, Mallolas J, Sanz J, Tural C, Bellón JM, Gonzalez García J, Sustained Virological Response to Interferon Plus Ribavirin Reduces Liver-Related Complications and Mortality in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus and The GESIDA3603/5607 Study Group
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2015. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>
6. Diago Madrid R, Planas Vilá R, *Manual de hepatitis C: aspectos biológicos, clínicos y terapéuticos*. 1ª edición. Madrid. Pág. 33-54, 127-134. ISBN 978-84-92442-09-6
7. Ficha técnica Daclatasvir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
8. Ficha Técnica de Exviera®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf
9. Ficha técnica de Harvoni® disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf
10. Ficha técnica de Simeprevir disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
11. Ficha Técnica de Sofosbuvir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
12. Ficha Técnica de Viekirax®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf
13. Foster GR et al. Sofosbuvir + peginterferon/ribavirin for 12 weeks vs sofosbuvir + ribavirin for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: the BOSON study. EASL 50th International Liver Congress, Vienna, abstract L05, 2015.
14. García J.A, Rodríguez, Picazo JJ, *Microbiología medica general*. Madrid. Pág. 558-569. ISBN 84-8174-170-1
15. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis infection. WHO

- April 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
16. Grazoprevir Plus Elbasvir In Treatment-Naïve And Treatment-Experienced Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection And Chronic Kidney Disease D. Roth, D. Nelson, A. Bruchfeld, A. Liapakis, M. Silva, H. Monsour Jr., P. Martin¹, S. Pol, M.-C. Londoño, T. Hassanein, P. Zamor, E. Zuckerman, Y. Zhao, S. Wan, B. Jackson, M. Robertson, J. Wahl, E. Barr, W. Greaves Abstract LP02, 2015
 17. HCV DrAG Phenotype and Sequence Analysis Working Group. Ann Forum Collab HIV Res. Disponible en: http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Hepatitis_C/For_IDSA_Members/ForumforCollaborativeHIV-ClinicallyRelevantHCVDrug.pdf. Accessed 12-December-2014.
 18. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daclatasvir (Daklinza®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daclatasvir-daklinza.pdf>
 19. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ledipasvir-sofosbuvir-harvoni.pdf>
 20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (Olysio®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>
 21. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir (Sovaldi®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf>
 22. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®) y Dasabuvir (Exviera®). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-viekirax-exviera.pdf>
 23. J.A. García- Rodríguez, J.J. Picazo, *Microbiología medica general*. Madrid. Pág. 558-569. ISBN 84-8174-170-1
 24. Lawitz E, Poordad F, M Brainard D, H Hyland R, Di An, Dvory-Sobol H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno F, Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis, March 2015.
 25. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3419>
 26. Murray PR, Rosenthad KH, Kobayashi GS, Pfaller MA, *Microbiología medica*. 4ª edición. Madrid. Pág. 582-593 ISBN 978-84-86684-82-2.
 27. Tesis doctoral “Carga de enfermedad por hepatitis C en España” Ana García Fulgueiras, Universidad Miguel Hernandez, Alicante 2012
 28. Patrick r. Murray, Ken S. Rosenthad, George S Kobayashi, Michael A. Pfaller. *Microbiología medica*. 4ª edición. Madrid. Pág. 582-593 ISBN 978-84-86684-82-2.
 29. Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
 30. Ryan KJ, Ray CG. *Sherris Medical Microbiology*. 4ª edición. McGraw Hill. Pp.551-2. ISBN 0838585299.