

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).

Elena González Colominas. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona

Miriam Nieto Guindo. Servicio de Farmacia. Hospital Costa del Sol. Marbella

1. BASES FISIOPATOLÓGICAS

1.1 Virología

La hepatitis C es una enfermedad hepática producida por el virus del mismo nombre (Virus de la Hepatitis C (VHC)) del que se han identificado 7 genotipos diferentes (1-7) y gran variedad de subtipos (1a, 1b, 1c,...) ¹. Es una de las principales causas de cirrosis hepática (CH), carcinoma hepatocelular (CHC) y de trasplante hepático.

La estructura consiste en un genoma constituido por una única molécula de ARN, contenido en una cápside icosaédrica y todo ello envuelto por una bicapa lipídica ² (Figura 1). En el genoma está codificada la información para la síntesis de varias proteínas, algunas de ellas necesarias para la replicación del virus. Entre ellas, cabe destacar a NS3-NS4A (proteasa), NS5A (complejo de replicación) y NS5B (polimerasa) sobre las que actúan los actuales antivirales de acción directa.³

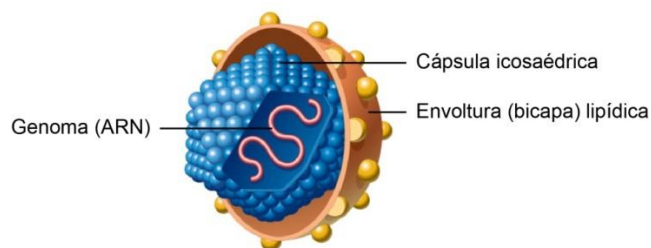


Figura 1. Estructura del virus de la hepatitis C (ilustración de James A. Perkins)

1.2 .Epidemiología de la infección por el VHC.

Se estima que hay más de 185 millones de personas con hepatitis C en todo el mundo y causa alrededor de 350.000 muertes anuales.⁴ Sin embargo, la distribución en las diferentes regiones del mundo no es homogénea. Así, las regiones más afectadas son Asia central y oriental y África. Dependiendo del país, la hepatitis C puede concentrarse en algunas poblaciones (por ejemplo, entre los consumidores de drogas inyectables), y/o en la población en general.

El número de infectados por región así como la distribución por genotipos está representada en la Figura 2.

No existen datos recientes de la prevalencia por VHC en España, pero se estima que aproximadamente 1 de cada 100 personas (1,2%) podría tener una infección activa por el VHC. En cambio, en la población menor de 20 años la prevalencia es muy baja. En cuanto a los genotipos más frecuentes, la distribución en nuestro país sería la siguiente: 1b (43,8%), el 1a (25,5%), 3 (19,6%), 4 (8%) y 2 (3,1%).⁵

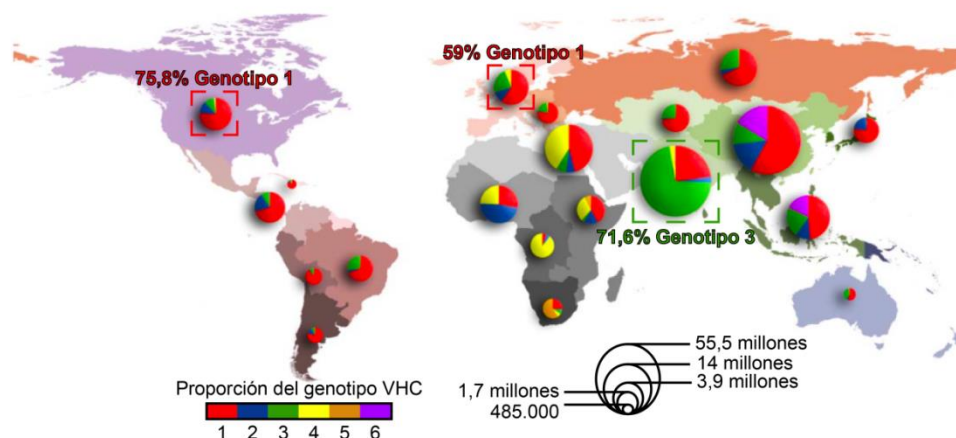


Figura 2. Prevalencia relativa de cada genotipo del VHC por regiones. El tamaño del círculo representa el nº de infectados y el color el genotipo (Adaptado de Messina y cols.)

1.3. Vías de transmisión de la infección por el VHC.

El VHC se transmite principalmente por vía parenteral, por la exposición a través de la piel (percutánea) o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus. Principalmente se ha relacionado la transmisión con el uso compartido de agujas para el consumo de drogas inyectables, transfusiones sanguíneas, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos de donantes infectados antes de la detección sistemática del virus, reutilización o esterilización inadecuada de equipo médico en entornos sanitarios. De hecho, las cifras de transmisión nosocomial (en el entorno sanitario) por incumplimiento de las normas estándar de higiene podrían suponer hasta una cuarta parte de los casos. Además, el VHC se puede transmitir también por vía sexual, en el momento del parto de madre a hijo (no hay transmisión por lactancia materna), tatuajes y *piercings*, por consumo de drogas por vía intranasal y por contactos percutáneos inadvertidos entre familiares, siendo estas formas de transmisión menos frecuentes.⁴

El VHC comparte vías de transmisión con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que hace que haya un número elevado de individuos con coinfección VIH/ VHC, sobre todo pacientes con adicción a drogas por vía parenteral y hemofílicos. Además, en los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de infección por el VHC en hombres que tiene sexo con hombres infectados por el VIH, hecho asociado a prácticas sexuales de riesgo.

1.4. Historia natural de la infección por el VHC.

El VHC causa tanto infección aguda como crónica (Figura 3). En el momento de la transmisión se produce la infección aguda, que suele ser asintomática hasta en un 80% de los casos. Entre un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de 6 meses, sin necesidad de tratamiento alguno. El 55-90% restante desarrollará hepatitis C crónica (HCC)^{6,7}; que se define como la persistencia del ARN-VHC más allá de 6 meses desde la exposición al virus.

La HCC es una causa bien establecida de enfermedad hepática, incluyendo CH y CHC. El daño hepático se produce por la inflamación crónica de las células del hígado (hepatocitos). El depósito de fibras de colágeno provoca la transformación del tejido sano en un tejido más fibroso parecido a una cicatriz, lo que se denomina fibrosis hepática y cuyo estadio final es la CH. El riesgo de desarrollar una CH es muy variable y puede oscilar entre un 5% y 25% en un período de 25 a 30 años.^{8,9} Sin embargo, hay algunos factores que pueden acelerar la progresión de la fibrosis y el desarrollo de la CH como, por ejemplo, el consumo de alcohol, la presencia de otras hepatitis virales o la coinfección por el VIH¹⁰. Una vez que se ha instaurado la cirrosis el riesgo de descompensación y de aparición de un CHC va aumentando por cada año transcurrido, siendo de un 2% anual para la descompensación de la cirrosis, y entre el 0,7% y el 23% anual para el CHC⁸.

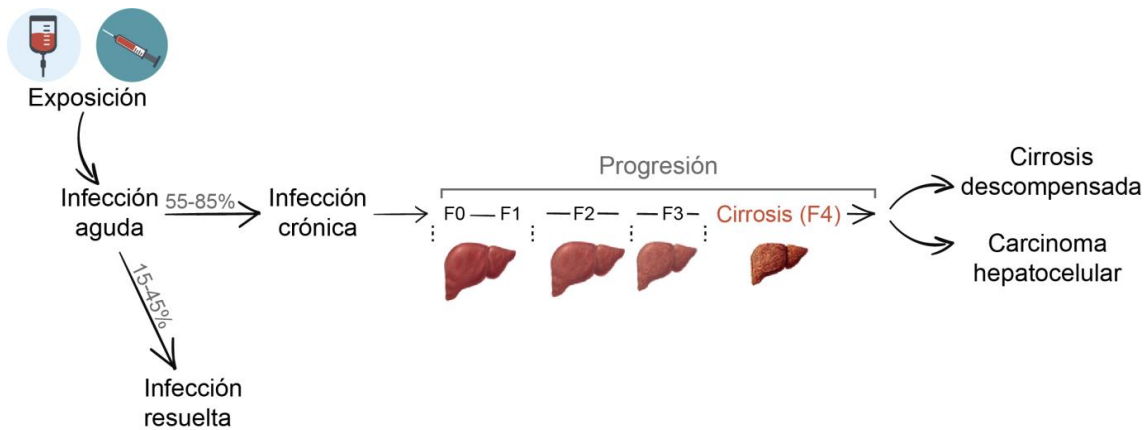


Figura 3. Historia natural de la infección por el virus de la Hepatitis C.

Además de la hepatopatía, la infección crónica por VHC está relacionada con la aparición de manifestaciones extrahepáticas que afectan principalmente a las articulaciones, los riñones, los músculos y la piel. Pueden producir una reducción de la calidad de vida, con la aparición de fatiga, depresión e incluso deterioro cognitivo, y ser clínicamente evidentes hasta en un 40-70% de los pacientes con infección por el VHC. Además, con frecuencia son manifestaciones graves y están asociadas a una morbilidad y mortalidad significativas¹¹.

1.5. Diagnóstico de la infección por el VHC.

El diagnóstico precoz de la infección por el VHC suele ser difícil debido a que los pacientes, durante la fase aguda de la infección, suelen estar asintomáticos. Durante la fase de infección crónica, los pacientes puedan permanecer muchos años sin diagnóstico hasta que se haya producido un daño hepático grave.

El diagnóstico de la infección por el VHC se hace mediante la detección de anticuerpos en suero frente al virus (anti-VHC). Si los anti-VHC son positivos, puede indicar tanto la existencia de una infección por VHC activa (aguda o crónica), como una infección pasada ya resuelta. A continuación hay que realizar una determinación de la carga viral (ARN-VHC) para detectar si hay virus en sangre, lo que indicará la presencia de una infección activa. Así, un paciente con HCC tendrá tanto los anti-VHC como el ARN-VHC positivos. En el paciente con HCC deberá determinarse el genotipo del virus para decidir el tratamiento antiviral adecuado¹².

Una vez diagnosticada la HCC es fundamental la evaluación del daño hepático. La cuantificación de la fibrosis se puede hacer mediante la realización de una biopsia hepática o mediante técnicas no invasivas como el Fibroscan®. A pesar de que existen diferentes escalas de clasificación de los grados de fibrosis hepática, la más utilizada es la Escala METAVIR que comprende 5 estadios desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis)¹³.

En aquellos pacientes con CH deberá hacerse un estricto seguimiento de la aparición de complicaciones asociadas, como la hemorragia por rotura de varices esofágicas (mediante técnicas endoscópicas) o la aparición de un CHC (mediante ecografía)¹⁴.

2. TRATAMIENTO

2.1. Objetivos del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento del VHC es curar la infección. Esto se consigue al alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como ARN del VHC indetectable a las 12 ó 24 semanas después de finalizado el tratamiento¹².

La RVS se asocia generalmente con normalización de las enzimas hepáticas y mejora o desaparición de la necroinflamación hepática y fibrosis en pacientes sin cirrosis. En los pacientes con enfermedad hepática grave, datos recientes sugieren que el riesgo de trasplante hepático, de CHC y la mortalidad por todas las causas se reduce significativamente en aquellos pacientes que alcanzan la RVS¹⁵. Además, la obtención de la RVS también puede revertir la mayoría de las manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHC¹⁶.

2.2. La revolución en el tratamiento del VHC.

Desde la aparición del primer tratamiento con actividad para el VHC en el año 1991 (interferón-alfa; IFN-alfa) hasta la actualidad, el tratamiento del VHC ha sufrido una evolución espectacular (Figura 4). Durante más de 10 años, hasta el 2011 el tratamiento consistía en la combinación de interferon pegilado (PEGIFN) por vía subcutánea y ribavirina (RBV) por vía oral durante 24-48 semanas, según el genotipo. Sin embargo, estos tratamientos tenían una eficacia limitada (hasta el 50% en genotipo 1) y un mal perfil de efectos adversos (anemia, neutropenia, depresión)^{17,18}.

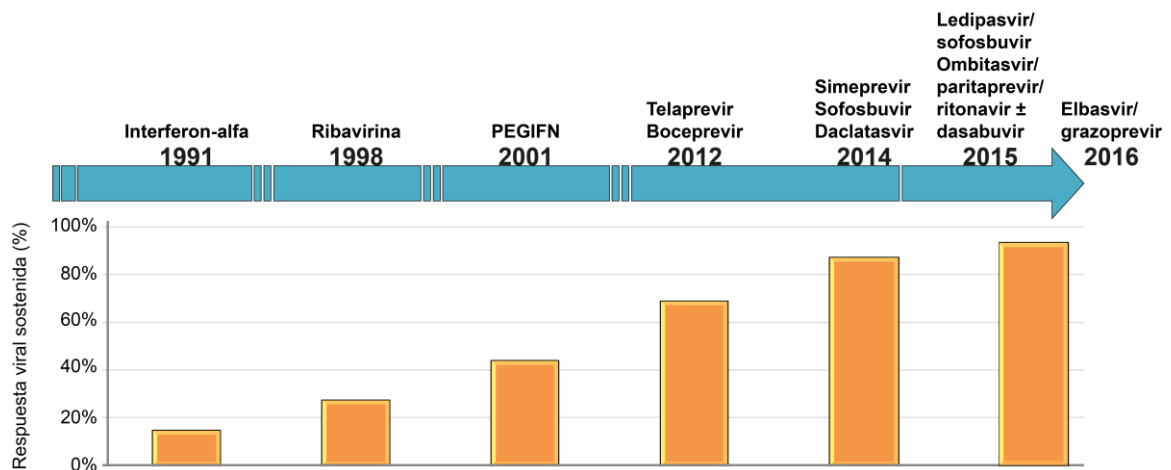


Figura 4. Años de aparición de los antivirales del VHC y la evolución de los % de RVS.

Gracias al avance en el conocimiento del ciclo vital del VHC y de las características estructurales de las proteínas del virus, se han podido diseñar nuevos fármacos. Los antivirales de acción directa (AAD) actúan de forma específica sobre una o varias partes del ciclo de vida del virus rompiendo así la cadena de reproducción. Las principales dianas terapéuticas son la proteasa NS3/4A, la polimerasa NS5B y el complejo de replicación NS5A del VHC.

En 2012 se comercializaron los primeros AAD, los inhibidores de la proteasa (IP) telaprevir (TPV) y boceprevir (BOC). La administración de estos IP asociados a PEGIFN y RBV (denominada Triple Terapia), con indicación únicamente en el genotipo 1, mejoraba la tasa de RVS hasta un 70% en pacientes sin tratamiento previo (naïve)^{19, 20}. Sin embargo, producían reacciones adversas graves, requiriendo seguimiento más estrecho del paciente y una monitorización frecuente de la carga viral para valorar la necesidad de continuación de tratamiento, al tener establecidas “reglas de parada”.

El año 2014 fue trascendental para los pacientes infectados por el VHC. Se autorizaron tres nuevos AAD (sofosbuvir, simeprevir y daclatasvir) para su utilización, tanto combinados con PEGIFN, como asociados con otros AAD en regímenes de administración oral. En 2015 aparecieron los primeros antivirales co-formulados, combinando diferentes AAD en un mismo comprimido. Las combinaciones de AAD sin PEGIFN lograron aumentar las tasas de RVS a valores antes inimaginables, llegando a superar el 90%.

2.3 Fármacos disponibles

Según la fase del ciclo vital sobre la que actúan, podemos agrupar los fármacos en diferentes familias.

Tabla 1. Familias, terminaciones y abreviaturas de los antivirales actuales.

Inhibidores de Proteasa NS3/4A	Inhibidores de Polimerasa NSB	Inhibidores de Proteína NS5A
Terminación en "previr"	Terminación en "buvir"	Terminación en "asvir"
Simeprevir (SMV) Paritaprevir (PTV) Grazoprevir (GZR)	Sofosbuvir (SOF) Dasabuvir (DSV)	Ledipasvir (LDV) Daclatasvir (DCV) Ombitasvir (OBV) Elbasvir (EBR) Velpatasvir (VEL)

Las principales características de los fármacos que se utilizan actualmente son²¹:

Simeprevir (SMV) es un IP de segunda generación que, a diferencia de TVR y BOC es activo frente al genotipo 4 además del 1, posee mejor perfil de seguridad y ofrece una pauta de tratamiento más cómoda para el paciente. Todo esto hizo, que los IP de primera generación fueran relegados por SMV. SMV debe administrarse una vez al día (150mg/24h) con comida para una buena absorción. Se administra asociado a sofosbuvir. Sus principales efectos adversos son: náuseas, exantema y prurito, disnea, aumento de la bilirrubina en sangre y reacción de fotosensibilidad. SMV puede interactuar con numerosos fármacos.

Sofosbuvir (SOF) ha sido el primer inhibidor de la polimerasa NS5B autorizado. Se trata de un análogo de nucleótido con una potente actividad pangotípica, es decir, es activo frente a todos los genotipos del VHC. Presenta alta potencia antiviral combinada con una alta barrera genética a la resistencia. Se administra en dosis única diaria con alimentos y es la pieza clave de muchos tratamientos ya que se puede asociar tanto a SMV como DCV o LDV, con o sin RBV. Su tolerabilidad es muy buena, con pocos efectos adversos (el más frecuente, cefalea) y pocas interacciones farmacológicas.

Daclatasvir (DCV) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A que se administra asociado a SOF con o sin RBV una vez al día a dosis de 60 mg. Se puede administrar con o sin comidas. Es activo in vitro frente a los genotipos 1, 2, 3 y 4, aunque sólo tiene indicación en ficha técnica para genotipo 1, 3 y 4. Presenta numerosas interacciones farmacológicas, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis a 30 mg o 90mg. Los efectos adversos más frecuentes son: fatiga o cansancio, dolor de cabeza y náuseas.

Ledipasvir/ sofosbuvir (LDV/SOF) es la asociación de un inhibidor del complejo de replicación NS5A (ledipasvir, LDV) y el inhibidor de la polimerasa SOF, en un solo comprimido, lo que se conoce como “combo”. Tiene acción frente a cualquier genotipo, se administra una vez al día asociado o no a RBV. Su tolerancia es buena, los efectos adversos más frecuentes son: fatiga y cefalea. Es importante tener en consideración las posibles interacciones con otros fármacos. Hay que tener precaución con la administración de antiácidos; la administración concomitante con omeprazol (y con otros inhibidores de la bomba de protones como pantoprazol, rabeprazol o esomeprazol) debe ser a la misma hora, sin superar 20 mg de omeprazol o dosis equivalentes, y preferentemente en ayunas. Las sales de aluminio, magnesio o calcio se deben separar un intervalo de 4 horas.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/RTV) y dasabuvir (DSV) es una combinación de fármacos con actividad frente al genotipo 1. Para el genotipo 4 se utiliza OBV/PTV/RTV sin DSV, ya que éste último no tiene actividad frente al genotipo 4. Ritonavir es un potenciador farmacocinético utilizado en el tratamiento del VIH que, en asociación con OBV/PTV permite que esta combinación (OBV/PTV/RTV) se pueda administrar una vez al día (2 comprimidos/24h). La pauta habitual de DSV es de 1 comprimido cada 12 horas. Ambos fármacos deben administrarse con alimentos. Los efectos adversos (picor y fatiga) suelen ser leves y poco frecuentes. Es importante tener en consideración que esta combinación presenta múltiples interacciones.

Elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) es una combinación autorizada para tratamiento de los genotipos 1 y 4, solos o en combinación con RBV. Es la asociación de un inhibidor de la proteína NS5A (EBR) y un inhibidor de la proteasa (GZR). Se administra en una toma única diaria. Es importante tener en consideración las posibles interacciones con otros fármacos. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son fatiga y cefalea. EBR/GZR ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal grave, siendo una de las opciones preferente en pacientes con estadios 4 y 5 (hemodiálisis).

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL): se trata de una combinación de SOF, con un inhibidor del complejo de replicación NS5A (VEL) que se administra en única toma diaria. Tiene actividad pangenotípica (genotipos a 1 al 6), presentando una tasa de RVS muy alta, incluso en el genotipo 3, para el que hasta el momento hay menos posibilidades. Presenta un perfil de seguridad favorable (cefalea, fatiga y náuseas), Se debe tener precaución con los antiácidos.

Ribavirina (RBV) es un antiviral sin acción específica sobre el VHC que se utiliza en combinación con AAD. En algunos casos, sobre todo en pacientes con fibrosis avanzadas o factores de peor pronóstico, suele asociarse al tratamiento para mejorar la tasa de RVS. La RBV se dosifica por peso (>75 kg, 1200 mg/día, <75kg 1000mg/día). Se recomienda administrar con comida y la dosis fraccionada en dos tomas diarias. Los efectos adversos más frecuentes son: anemia, prurito, sequedad de piel y mucosas y reacciones de fotosensibilidad. Es muy importante informar de la teratogenia de la RBV (posibilidad de malformaciones fetales durante el embarazo). Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta 6 meses de finalizar el mismo, tanto si el tratamiento lo recibe la mujer como el hombre.

2.4. Pacientes candidatos a tratamiento

Los datos epidemiológicos y la historia natural de la enfermedad sugieren claramente que todos los pacientes son candidatos a tratamiento. Muchos argumentos sustentan esta afirmación. Por una parte, se reduciría notablemente el reservorio de virus, foco a partir del cual se producen nuevas

infecciones, lo que podría permitir la erradicación de la infección. En segundo lugar, se eliminaría la necesidad de atención médica de los pacientes con infección crónica, con el ahorro que esto comportaría para el sistema sanitario. Finalmente, porque un tratamiento eficaz eliminaría la carga de angustia que padecen los pacientes, incluso los afectados por formas menos graves de la enfermedad, al ser conocedores de que la infección puede poner algún día en riesgo su vida²².

En España, la aparición de los nuevos fármacos provocó la elaboración por parte del Ministerio de Sanidad del “Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud”²³. Debido a la magnitud de la infección en nuestro país y el alto coste de estos fármacos, se estimó necesario establecer una norma para priorizar el acceso de estos fármacos en el Sistema Nacional de Salud, de manera que se priorizaron los pacientes con:

- Fibrosis hepática significativa (F2-F4) y/o manifestaciones extra hepáticas.
- Enfermos en lista de espera y trasplantados hepático o no hepático.
- Cualquier mujer en edad fértil con deseo gestacional.
- Pacientes que supongan un riesgo elevado de transmitir la infección.

2 5. Tratamientos recomendados

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan la utilización de combinaciones de AAD para el tratamiento de todos los genotipos del VHC, mientras que desaconsejan la utilización de tratamientos basados en PEGIFN.

Un único AAD no puede evitar por sí solo la multiplicación del VHC porque éste realiza cada día millones de copias de sí mismo. Fruto de esa reproducción incontrolada algunas de esas copias pueden presentar ciertas variaciones en su estructura genética (llamadas mutaciones), que podrían causar que el VHC se volviera resistente a los fármacos antivirales. Es por este motivo que, como mínimo, un tratamiento debe constar de dos medicamentos de diferente familia. La combinación de AAD consigue RVS en más del 90% de los casos, con escasos efectos adversos y una duración limitada a 12 o 24 semanas

A día de hoy, dada la comercialización de numerosos fármacos, contamos con distintas alternativas con las que tratar a los pacientes. La elección del tratamiento depende de

- genotipo viral,

- grado de fibrosis (F1-F4),
- presencia de enfermedad hepática descompensada,
- tratamiento previo (paciente naive-nunca ha recibido tratamiento para VHC-, o pretratado). En el caso de los pacientes pretratados también es importante conocer cuál fue el tratamiento previo (PEGIFN + RBV, IP, SOF...).
- además habrá que tener en cuenta, otros aspectos: comorbilidades (p.ej. enfermedad renal, enfermedad hepática), tratamientos concomitantes, efectos adversos.

La guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C, establece un orden de priorización con pautas preferentes y alternativas, atendiendo a los siguientes criterios:

- 1) no necesidad de RBV para minimizar efectos adversos y número de pastillas,
- 2) menor duración de tratamiento
- 3) categorización de la evidencia (calidad de los ensayos clínicos realizados).

El resumen de las recomendaciones de tratamiento se muestra en la Tabla 2.

2.6. Recomendaciones a pacientes

Manejo de efectos adversos

Con los nuevos AAD, la tolerancia al tratamiento ha mejorado significativamente. Los efectos adversos son poco frecuentes y de poca gravedad. Entre los más habituales destaca: dolor de cabeza, cansancio, picor, sequedad en la piel, y náuseas o vómitos. Como recomendaciones generales para los pacientes podemos mencionar:

-*Picor y/o sequedad en la piel*: usar hidratantes/emolientes, evitar duchas demasiado calientes y beber abundantes líquidos.

-*Náuseas y/o diarrea*: Evitar las comidas muy calientes, especiadas, la cafeína. Evitar las comidas copiosas; sobre todo al acostarse. Es recomendable realizar al menos 5 comidas al día y no realizar ayunos prolongados entre comidas.

-*Fatiga*: realizar ejercicio moderado. Se debe tener precaución en el manejo de máquinas peligrosas. El cansancio o fatiga también puede estar causado por la propia infección.

Interacciones

El tratamiento para la hepatitis C puede interaccionar con numerosos fármacos, hecho que puede reducir su eficacia o incrementar su toxicidad. Por ello, antes de iniciar el tratamiento antiviral se recomienda revisar toda la medicación habitual del paciente. Tendremos que preguntar al paciente por aquellos tratamientos que pueda tomar por su cuenta (medicamentos publicitarios) así como suplementos de herboristería o medicina alternativa. Existen varias bases de datos en las que buscar si existe alguna interacción importante entre el tratamiento habitual y el tratamiento de la hepatitis como, por ejemplo:

- HEP-Drug Interactions. University of Liverpool. *Disponible online en:* <http://www.hep-druginteractions.org/>
- HIV/HCV Drug Therapy Guide. Toronto General Hospital and The Ottawa Hospital. *Disponible online:* <http://app.hivclinic.ca/>

En las visitas de seguimiento también será importante advertir a los pacientes que deben informar al médico o farmacéutico sobre cualquier medicamento o suplemento herboristería que vayan a tomar.

Adherencia terapéutica

Llamamos adherencia al grado (porcentaje) de cumplimiento de la pauta de medicación tal y como ha sido prescrita por el médico.

La adherencia al tratamiento es básica para que los AAD sean eficaces. Se recomienda tomar como mínimo más del 95% de las dosis de tratamiento y respetando siempre el mismo horario. Además, es importante el seguimiento de las recomendaciones de toma (o no) de alimentos. En algunos tratamientos, la administración de alimentos puede ser necesaria para una buena absorción del fármaco.

Si el paciente se ajusta a los horarios de las dosis se mantendrán los niveles de fármaco en el organismo dentro de un determinado intervalo. Unos niveles excesivamente elevados (tomas más frecuentes) pueden provocar efectos secundarios y si los niveles son demasiado bajos (retrasos en las tomas), es posible que los fármacos pierdan eficacia o aparezcan resistencias.

Si existe un olvido de dosis, lo recomendable es tomarla tan pronto como se recuerde, pero si ya se está muy cercana a la hora de la siguiente toma, es

preferible esperar y tomar ya la que toca. Nunca se debe tomar una dosis doble para compensar.

Para facilitar la adherencia se pueden utilizar distintos recursos: llevar un diario de tomas, utilizar alarmas recordatorias, asociar la toma del tratamiento de VHC a otros fármacos, siempre que sean compatibles, asociarlo a alguna rutina diaria (levantarse, desayunar, lavarse los dientes.)

Hábitos de vida

Es importante mantener una alimentación adecuada, ya que el hígado procesa todo lo que comemos y bebemos. Es aconsejable evitar el exceso de azúcares y grasas, y mantener un peso adecuado, ya que el síndrome metabólico también puede causar cirrosis.

Se recomienda tener una vida activa. El sedentarismo puede alimentar la fatiga asociada a la infección por VHC, por lo que la sensación de energía asociada al ejercicio físico mejora, en lugar de agravar la sensación de cansancio. Es suficiente con andar unos 20 o 30 minutos, a paso normal, cada día o casi todos los días.

Se debe recomendar abstinencia de la ingesta de alcohol a cualquier persona con infección por VHC, al acelerar la progresión de la enfermedad. Una vez curada la infección, si el grado de fibrosis es avanzado, se recomienda seguir evitando el alcohol.

La mayoría de drogas y fármacos se procesan en el hígado. Las personas con VHC deben evitar el consumo de drogas recreativas y de tabaco.

Se debe recordar al paciente que la eliminación del virus no confiere inmunidad frente a una posible reinfección, por lo que en determinados grupos de riesgo (varones homosexuales coinfectados con VIH, usuarios de drogas inyectables y pacientes en régimen penitenciario), se debe recomendar, además de la interrupción de las prácticas de riesgo, la monitorización periódica (cada 12 meses) del ARN del VHC²².

Seguimiento médico post-tratamiento

En pacientes sin cirrosis, la progresión de la enfermedad hepática tras la RVS es excepcional en ausencia de otros factores que causen daño hepático (consumo de alcohol, obesidad, diabetes). Así, una vez comprobada la RVS,

en pacientes sin fibrosis o con fibrosis moderada (F0, F1 y F2) se recomienda el alta médica. Se recomienda previamente, realizar una CV a los 12 meses de finalizar el tratamiento, para confirmar la eliminación del virus²².

En pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) o cirrosis compensada la RVS reduce, pero no elimina, el riesgo de desarrollo de CHC. Por ello, aunque se haya erradicado la infección, en estos pacientes está indicado realizar una ecografía semestral para diagnóstico precoz del CHC²².

TABLA 2. Pautas consideradas como preferentes en el consenso español²⁴.

	NO CIRROSIS	CIRROSIS COMPENSADA (Child A)
Genotipo 1b	SOF+SMV 12 sem EBR/GZR 12 sem OBV/PTV/rtv+DSV 12 sem (8 sem en naïve F0-F2) LDV/SOF 12 sem (8 sem en naïve y CV<6 mill) SOF+DCV 12 sem SOF/VEL 12 sem	EBR/GZR 12 sem* OBV/PTV/rtv+DSV 12 sem * LDV/SOF 12 sem (naïve) SOF/VEL 12 sem
Genotipo 1a	SOF+SMV 12 sem EBR/GZR 12 sem si ARN ≤ 800000 UI/ml LDV/SOF 12 sem (8 sem en naïve y CV<6 mill) SOF/VEL 12 sem	EBR/GZR 12 sem si ARN ≤ 800000 UI/ml * LDV/SOF 12 sem (naïve) SOF/VEL 12 sem
Genotipo 1a/1b fallo a a telaprevir/boceprevir	EBR/GZR 12 sem, 16 sem si factores desfavorables de respuesta (1a, no respondedores, cirrosis, VAR basales a Elbasvir) LDV/SOF 24 sem en intolerantes a RBV (12 sem con RBV) SOF/VEL 12 sem	
Genotipo 2	SOF/VEL 12 sem SOF+RBV o SOF+DCV 12 sem se consideran pautas alternativas, mientras se comercializa SOF/VEL	SOF/VEL 12 sem SOF+DCV 12 sem o SOF+RBV 16 sem se consideran pautas alternativas, mientras se comercializa SOF/VEL
Genotipo 2 no respondedor a PEGIFN/RBV o SOF/RBV	SOF/VEL 12 sem	
Genotipo 3	SOF+DCV 12 sem SOF/VEL 12 sem	SOF/VEL 12 sem SOF+DCV+/-RBV 12-24 sem se consideran pautas alternativas, mientras se comercializa SOF/VEL
Genotipo 4	EBR/GZR 12 sem (naïve, pretatados con PR y ARN-VHC≤800 000 l/ml) EBR/GZR+RBV 16 sem en pretatados con PR y ARN-VHC > 800 000 UI/ml OBV/PTV/rtv+RBV 12 sem LDV/SOF 12 sem SOF+DCV+/-RBV 12 sem SOF+SMV 12 sem SOF/VEL 12 sem	EBR/GZR 12 sem en naïve, pretatados con PR y ARN-VHC≤ 800 000 UI/ml EBR/GZR+RBV 16 sem en pretatados con PR y ARN-VHC > 800 000 UI/ml LDV/SOF + RBV 12 sem OBV/PTV/rtv+RBV 12 sem* SOF+DCV+RBV 12 sem, 24 sem en intolerantes a RBV SOF+SMV+RBV 12 sem * SOF/VEL 12 sem
Genotipo 5 y 6	LDV/SOF 12 sem SOF/VEL 12 sem	LDV/SOF 12 sem SOF/VEL 12 sem
* No se puede administrar en Child B ni C VAR (variantes asociadas a resistencias) basales a Elbasvir		

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Smith DB, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, Vol. 59, No. 1, 2014.
- ² Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39:5-19
- ³ Koutsoudakis G, Fornis X, Perez-Del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:280-93.
- ⁴ WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Abril 2014. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
- ⁵ Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014 ;61:S45-57.
- ⁶ Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005;9:383-98
- ⁷ Loomba R, Rivera MM, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:559-65.
- ⁸ Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S35
- ⁹ Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;132:296-305.
- ¹⁰ Fernández-Rodríguez C, Gutiérrez-García ML. Impacto del tratamiento antiviral en la historia natural del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(10):583-592.
- ¹¹ Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
- ¹² EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
- ¹³ Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
- ¹⁴ Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016 Jun; 146(11):511.e1-511.e22.
- ¹⁵ Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
- ¹⁶ Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015; 149:1345–1360.
- ¹⁷ Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55
- ¹⁸ Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82
- ¹⁹ Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-16.
- ²⁰ Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-206.
- ²¹ Agencia Española del Medicamento. Centro de información del medicamento. Fichas técnicas. <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- ²² Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Actualización de Enero 2017. http://aeeh.es/wp-content/uploads/2016/06/Gu%C3%ADas_AEEH_SEIMC_VersionFinal.pdf
- ²³ Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de Salud. Publicado por Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 21 de Mayo de 2015. https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
- ²⁴ Resumen de recomendaciones para el tratamiento de hepatitis C. (Consultado el 6 Marzo 2017). Disponible en: http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/01/Tabla-recomendaciones_AEEH_SEIMC_DIC16.pdf