



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia

“Dr. Dacio Crespo”

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso académico (2016-17)

Trabajo Fin de Grado

Virus de la Hepatitis C: Prevención y tratamiento

Revisión bibliográfica

Alumna: Eva Arnaiz Diez

Tutora: D^a. Alicia Rodríguez- Vilariño Pastor

Julio, 2017

ÍNDICE

Resumen	3
Palabras clave	3
Abstract	4
Key words	4
Introducción.....	5
1. Virus de la hepatitis C: historia natural de la infección.....	5
2. Transmisión	6
3. Sintomatología.....	7
4. Diagnóstico.....	8
5. Prevención.....	9
6. Tratamiento	13
Objetivos	18
Justificación.....	18
Material y métodos	19
Resultados y discusión.....	22
Conclusiones.....	29
Anexos	30
Bibliografía	32

RESUMEN

Introducción

La hepatitis vírica es una enfermedad infecciosa caracterizada por la inflamación del hígado. El virus de la hepatitis C puede causar una infección aguda y también crónica, lo que puede conllevar daño hepático, cirrosis o cáncer de hígado. Este virus se transmite principalmente por vía parenteral, mediante el contacto con sangre contaminada. El diagnóstico precoz de la hepatitis C se realiza mediante un análisis serológico del paciente para determinar la presencia de anticuerpos frente al VHC y del ARN del virus. Para el control de la expansión de la hepatitis C, es muy importante la prevención mediante medidas universales y el tratamiento, cuya finalidad es la curación de la enfermedad, eliminando el virus de la sangre, evitando así posteriores complicaciones y contagios.

Material y métodos

Revisión bibliográfica utilizando el modelo P.I.C.O. para la que se llevó a cabo una búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, SciELO y Fistera.

Resultados y discusión

El conocimiento en mayor profundidad de la replicación del virus de la hepatitis C ha permitido el descubrimiento de nuevas moléculas para tratar esta infección. La terapia farmacológica para la hepatitis C ha evolucionado a lo largo de estos años, desde la aparición de Interferon pegilado y Ribavirina hasta el desarrollo de los nuevos antivirales de acción directa.

Conclusiones

Fármacos como Interferón pegilado, Ribavirina, Telaprevir o Boceprevir no son tratamiento de elección frente al Virus de la hepatitis C debido a los efectos adversos que producen. Con los nuevos antivirales de acción directa se consigue la curación de la infección en el 90% de los casos y se reduce la aparición de complicaciones tardías y efectos adversos.

PALABRAS CLAVE

VHC; Hepatitis C; Antivirales de Acción Directa (AAD).

ABSTRACT

Introduction

Viral hepatitis is an infectious disease that causes inflammation of the liver. Hepatitis C might result in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This virus is transmitted primarily by contaminated blood parenterally, and is often associated with transfusion and intravenous drug abuse. The diagnosis of HCV infection is based on the detection of HCV RNA. Prevention measures and treatment are the key for the control and the cure of this infectious disease.

Materials and method

A bibliographic review using P.I.C.O. model was conducted using P.I.C.O. model and as information sources the following databases: PubMed, SciELO and Fistera.

Results and discussion

Clinical care for patients with Hepatitis C has advanced considerably, thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease, and because of developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention. Treatment of Hepatitis C has evolved in the last years from the appearance of pegylated IFN and Ribavirin, to the development of direct-acting antiviral agents.

Conclusions

Pegylated IFN, Ribavirin, Telaprevir and Boceprevir free regimens are the best options to treat because of their virological efficacy and tolerability. The availability of direct-acting antiviral agents (DAA) regimens has led to cure of the infection in 90% of the cases and reduces the appearance of late complications and adverse effects.

KEY WORDS

HCV; Hepatitis C; Direct-acting Antiviral Agents (DAA).

INTRODUCCIÓN

El hígado recibe todos los productos finales de la absorción de las proteínas, hidratos de carbono y grasas y los transforma en sustancias más complejas indispensables para el normal funcionamiento de los seres vivos. Tiene un papel importante en la eliminación de productos tóxicos, hormonas y medicación.

El hígado puede ser infectado por virus hepatotropos. La hepatitis vírica es una enfermedad infecciosa caracterizada por la inflamación del hígado, cuyas células son destruidas impidiendo a este órgano cumplir sus funciones. Una lesión de larga duración en el hígado puede causar cirrosis hepática. En el caso de la hepatitis C el hígado es infectado por el virus C.

1. Virus de la Hepatitis C: historia natural de la infección

El virus de la hepatitis C es una de las principales causas de enfermedad crónica hepática en el mundo¹. Este virus fue descubierto en 1989; es un virus RNA, con envoltura icosaédrica y cuyo genoma lo forma una única cadena de RNA lineal con polaridad positiva (lo que explica su rápida facilidad de replicación, mutación y variabilidad genética); pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae y presenta 7 genotipos y, al menos, 67 subtipos. El periodo de incubación del VHC está dentro de un rango de entre dos y seis meses. El reservorio lo componen seres humanos infectados por el VHC³.

Este virus puede provocar una infección tanto aguda como crónica, cuyas manifestaciones pueden variar entre una dolencia leve y una enfermedad grave de por vida². La exposición al VHC por primera vez puede causar una infección aguda, que en algunos casos cursa asintomática y el virus puede desaparecer espontáneamente en un plazo de 6 meses, alcanzando la curación sin necesidad de tratamiento (15-45% de los casos). El resto de los casos que se infectan (55-85%) desarrollará una infección crónica; el virus irá provocando daño hepático de menor a mayor gravedad a lo largo de la enfermedad, pudiendo aparecer fibrosis, cirrosis e incluso cáncer de hígado. Ver anexo 1.

La evolución de la infección crónica está influenciada por determinados factores de riesgo como son el uso continuo de drogas intravenosas, la ingesta de alcohol, la esteatosis (hígado graso), la obesidad, la edad avanzada, factores genéticos y la coinfección con el VIH².

2. Transmisión

El virus de la hepatitis C se transmite principalmente por vía parenteral, por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus.

La transmisión se produce por:

- ❖ El consumo de drogas inyectables, mediante el uso compartido de agujas y otros materiales de inyección.
- ❖ Transfusiones de sangre, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos de donantes infectados; es difícil porque actualmente hay un riguroso control serológico previo de los donantes.
- ❖ La reutilización o esterilización inadecuada del equipo médico, especialmente jeringuillas y agujas. La transmisión nosocomial representa entre el 15-25% de los casos y está relacionada generalmente al incumplimiento de las normas de higiene y asepsia, a la mayor frecuencia de procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos y a la falta de material con mecanismos de bioseguridad.
- ❖ Accidentes biológicos, especialmente por pinchazos con agujas utilizadas en pacientes infectados.
- ❖ Tatuajes y piercings.

El VHC también se puede transmitir por vía sexual, o vertical (no hay transmisión por lactancia materna), por consumo de drogas vía intranasal y por contactos percutáneos inadvertidos intrafamiliares, siendo formas menos frecuentes.

Los grupos de población más expuestos al riesgo de infección son:

1. Los usuarios de drogas por vía intravenosa que representan el grupo con mayor riesgo de infección.
2. Los relacionados con la asistencia sanitaria:
 - Receptores de productos sanguíneos infectados.
 - Pacientes sometidos a procedimientos e intervenciones invasivas en centros sanitarios donde las prácticas de control de la infección son inapropiadas.
 - Pacientes en hemodiálisis.
 - Trabajadores sanitarios expuestos a procedimientos que supongan riesgo biológico.
3. Personas que se hayan realizado tatuajes, piercings o procedimientos que utilizan instrumental sin los controles sanitarios adecuados.
4. Personas con infección por el VIH².

3. Sintomatología

El 80% de las infecciones agudas son asintomáticas. En el caso de que existan síntomas suelen ser inespecíficos y leves, como fiebre, cansancio, inapetencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria, acolia, dolores articulares e ictericia.

Las hepatitis agudas sin tratamiento se pueden cronificar en un 55-85% de los casos, pudiendo desembocar en cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma.

Durante la hepatitis crónica pueden aparecer las transaminasas elevadas o en niveles normales. Además, es frecuente la aparición de manifestaciones extrahepáticas como la tiroiditis, artritis, glomerulonefritis y la crioglobulinemia mixta².

4. Diagnóstico

Dado que la infección aguda por el VHC suele cursar asintomática, frecuentemente pasa desapercibida. Este hecho dificulta su diagnóstico precoz. Incluso personas que desarrollan la infección crónica con el VHC pueden permanecer sin diagnóstico hasta llegar a producirse un grave daño hepático.

Es necesario el diagnóstico precoz ya que puede prevenir problemas de salud derivados de la infección, y también la transmisión del virus.

Para detectar la infección por VHC se debe de realizar una historia clínica completa y una exploración física del paciente. Es preciso solicitar una analítica donde se puedan analizar los niveles de transaminasas séricas².

El primer paso en el diagnóstico de la infección supone la detección de anticuerpos frente al VHC mediante un test serológico. Si este test resulta positivo, puede suponer la existencia de infección por VHC activa, aguda o crónica, o una infección pasada ya resuelta. Para descartar un falso positivo se puede realizar otro tipo de ensayos como los inmunoblots con antígenos recombinantes.

En segundo lugar se debe detectar la presencia de RNA viral, mediante una prueba molecular llamada "Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)". De esta forma se podrá demostrar la presencia del virus en el organismo y después clasificar la infección como activa o no, lo que condicionará el posterior manejo del paciente, incluyendo el inicio del tratamiento. Otra técnica para detectar la presencia de virus es la detección de antígenos virales (antígeno del core)².

Para establecer la pauta terapéutica más eficaz y valorar la respuesta al tratamiento es necesario analizar la cantidad de ARN o carga viral mediante técnicas cuantitativas.

Una vez diagnosticada la hepatitis C crónica se debe evaluar la gravedad del daño hepático, un factor clave para iniciar el tratamiento.

Dado que en el desarrollo de la hepatitis C se produce un acúmulo de fibras de colágeno es esencial la evaluación del grado de fibrosis. El desarrollo de fibrosis es un proceso dinámico, no lineal y variable de paciente a paciente.

El método para determinar el grado de fibrosis sería la biopsia hepática. Esta prueba proporciona información sobre la cuantía y el patrón de distribución del colágeno en el hígado. La escala de fibrosis METAVIR comprende 5 estadios desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis). Este procedimiento no está exento de complicaciones, por lo que se reserva para la evaluación de pacientes con enfermedades concomitantes o con valores discordantes de los métodos no invasivos. Así es que en la práctica clínica se sustituye por pruebas no invasivas, como las pruebas serológicas y fundamentalmente por la elastografía de transición hepática (Fibroscan®). Esta prueba proporciona información instantánea sobre el grado de rigidez del hígado y permite diferenciar con exactitud los pacientes con probabilidad alta o baja de fibrosis avanzada o cirrosis⁴.

5. Prevención

✓ Prevención primaria

La prevención está dirigida a la reducción del riesgo de exposición al virus en el entorno sanitario, en los grupos de población de alto riesgo, como los consumidores de drogas inyectables, y en los contactos sexuales.

Las intervenciones recomendadas por la OMS como prevención primaria son:

- Higiene de las manos, incluida la preparación de las manos para la cirugía, el lavado de las manos y el uso de guantes.
- Uso seguro y apropiado de las inyecciones en la atención sanitaria.
- Manipulación y eliminación segura de objetos afilados y desechos.
- Prestación de servicios integrales de reducción de daños a los consumidores de drogas inyectables, por ejemplo proporcionando material de inyección estéril.
- Análisis de la sangre donada para detectar las hepatitis B y C (así como el VIH y la sífilis).

- Promoción del uso correcto y sistemático de preservativos⁵.

✓ **Prevención secundaria y terciaria**

Para las personas infectadas por el virus de la hepatitis C la OMS recomienda:

- Información y asesoramiento sobre opciones de atención y tratamiento.
- Vacunación contra las hepatitis A y B para prevenir la coinfección por esos virus y proteger el hígado.
- Tratamiento médico temprano y adecuado, incluida, si procede, la terapia antivírica;
- Seguimiento periódico para el diagnóstico precoz de la enfermedad hepática crónica⁵.

✓ **Papel de enfermería en la prevención de la infección por VHC**

La actividad de enfermería se centra en el diagnóstico precoz, en la evaluación previa al tratamiento y en el seguimiento de la enfermedad. Entre las acciones del profesional enfermero se incluyen:

- Colaborar en el cribado de la infección de la población de riesgo.
- Educación de la población de riesgo no infectada.
- Identificar las vías de contagio y manejar los contactos.
- Informar al paciente infectado las características de la enfermedad, de la historia natural y de las normas higiénicas que deben seguir para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la transmisión.
- Informar sobre los síntomas y efectos adversos de los tratamientos.
- Informar sobre la alimentación, actividad física y autocuidados al paciente.
- Orientar a la familia sobre aspectos básicos de la infección.
- Promover el acceso a la vacunación contra la hepatitis A y B⁶.

✓ **Consejos higiénicos básicos para los pacientes con infección crónica por el VHC**

Las recomendaciones a los pacientes infectados por VHC con el fin de reducir el riesgo de transmisión incluyen:

- No compartir utensilios de aseo/higiene personal o algún objeto personal potencialmente contaminados con sangre (máquinas de afeitarse, tijeras, cepillos de dientes, agujas).
- Evitar compartir agujas, jeringas y rulos para esnifar drogas o medicamentos de administración nasal.
- Cubrir adecuadamente las heridas y utilizar guantes en las curas de heridas.
- No donar sangre, órganos, semen u otros tejidos.
- Informar de su enfermedad a los profesionales sanitarios en caso de someterse a procedimientos diagnósticos/terapéuticos que supongan un riesgo de transmisión sanguínea.
- Uso de preservativos de látex o poliuretano en las relaciones sexuales que impliquen un elevado riesgo de transmisión⁶.

Las situaciones en las que el riesgo de transmisión es nulo:

- Transmisión mediante saliva, sudor o lágrimas.
- El tipo de parto vaginal o por cesárea.
- La lactancia materna. Evitarse en caso de laceraciones en la piel⁶.

Prevención sobre situaciones que pueden aumentar el daño hepático en un paciente infectado:

- Asesoramiento sobre las opciones de tratamiento antiviral.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.
- Vacunarse frente al Virus de la Hepatitis B y Virus de la Hepatitis A.
- Evitar el sobrepeso y la obesidad.
- No limitar las actividades sociales, laborales o recreativas.
- No reducir la actividad física, excepto si padecen cirrosis⁶.

✓ **Medidas preventivas adoptadas por el personal sanitario para no contagiarse**

- Todos los centros asistenciales sociosanitarios tienen la obligación de implantar medidas de precaución universal. Deben recibir la adecuada formación y entrenamiento en el manejo del material cortopunzante, lavado de manos y uso de elementos de protección personal.
- Utilizar en todos los centros sanitarios medidas de protección universales.
 - Usar bata, guantes, mascarillas y gafas si existe riesgo de salpicaduras de sangre.
 - Tapar las heridas con apósitos impermeables.
 - Depositar los objetos cortopunzantes en contenedores adecuados.
 - Efectuar un lavado correcto de manos.
 - Esterilizar y desinfectar correctamente los instrumentos y superficies empleados en la atención a los pacientes.
 - Usar agujas con dispositivo de seguridad incorporado.
- Exposición ocupacional.
 - Lavado con agua abundante o suero fisiológico y jabón, sin restregar si existe herida. Posteriormente desinfectar las heridas y piel no intacta con antisépticos locales.
 - Notificar la exposición accidental a los servicios de prevención y cumplir con los protocolos de actuación previstos.
 - No donar sangre, semen, tejidos y órganos, usar preservativos y evitar los embarazos durante 6 meses.
 - No existe ninguna medida considerada eficaz de profilaxis postexposición del VHC. Las medidas a adoptar tras una exposición accidental al VHC consisten en realizar un seguimiento clínico, bioquímico y serológico (anticuerpos anti-VHC)⁶.

6. Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es curar la infección por VHC para prevenir las complicaciones relacionadas al virus tanto hepáticas como extrahepáticas, incluyendo la necrosis hepática, fibrosis, cirrosis, descompensación de la cirrosis, manifestaciones extrahepáticas severas o la muerte.

La finalidad de la terapia es conseguir una respuesta virológica sostenida (RVS), definida por RNA del VHC indetectable en sangre 12 o 24 semanas después de finalizar el tratamiento¹.

El avance conseguido en el conocimiento del ciclo vital del VHC y de las características estructurales de las proteínas del VHC ha permitido el desarrollo de los nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD). Estos fármacos actúan de forma específica sobre varias partes del ciclo de vida del VHC, rompiendo así la cadena de reproducción de este virus.

Desde el año 1991 se trataba a los pacientes infectados por VHC mediante la administración de interferón. A partir de este punto fueron aumentando lentamente los porcentajes de curación. Después se incorporó la Ribavirina (RBV) y más tarde el Interferón pegilado (PEG-IFN). Sin embargo, la eficacia de este tratamiento apenas sobrepasaba el 50% de curación.

Posteriormente aparecen en el mercado dos antivirales de acción directa de primera generación llamados Telaprevir y Boceprevir. Estos fármacos se administraban en combinación con Interferón pegilado y Ribavirina. Con ellos la respuesta viral sostenida se aumenta hasta un 70%.

Más tarde, en 2015, aparecen una variedad de antivirales de acción directa (AAD) de segunda y tercera generación capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral entre el 85 y el 100% de los casos⁷. Según las fases del ciclo vital del VHC en que actúan, existen tres grupos de fármacos:

1. Inhibidores de la proteasa (“previr”): simeprevir, paritaprevir.
2. Inhibidores de la polimerasa (“buvir”): sofosbuvir, desabuvir.
3. Inhibidores de la proteína NS5A (“asvir”): daclastavir, ombitasvir, velpatasvir. Ver anexo 3.

Un único AAD no puede evitar sólo la replicación del VHC debido a que éste realiza cada día millones de copias de sí mismo, y fruto de esta replicación

incontrolada, algunos de estos virus podrían presentar mutaciones que conllevarían resistencia al fármaco y fracaso del tratamiento. Por eso se deben asociar al menos dos AAD de diferentes grupos de inhibidores. Ver anexo 2.

Genotipo 1, fibrosis significativa (F2 – F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 1 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve (pacientes que no han recibido terapia con fármacos antirretrovirales) o que no han respondido a un tratamiento previo deben ser tratados con una de las pautas de antivirales orales libres de interferón indicadas a continuación.

Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- Sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV
- Sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
- Sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
- Paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir con / sin RBV

Pacientes con fracaso al tratamiento con inhibidores de la proteasa

Todos los pacientes en los que haya fracasado la triple terapia basada en inhibidores de la proteasa de primera generación, deben recibir un tratamiento con AADs libre de PEG-IFN.

Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- Simeprevir más sofosbuvir con RBV
- Sofosbuvir más ledipasvir con RBV
- Sofosbuvir más daclatasvir con RBV 54

Por el momento no existe información contrastada de resultados con paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir.

Genotipo 2, fibrosis significativa (F2 – F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 2 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles y recomendados en pacientes naïve o sin respuesta a un tratamiento previo (con una eficacia superior al 90%) son:

- Sofosbuvir y RBV

- Sofosbuvir más RBV, más PEG-IFN más si se tolera éste o en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad.

Genotipo 3, fibrosis significativa (F2 – F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 3 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles en este momento son:

- Sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
- Sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
- Sofosbuvir más RBV y PEG-IFN, en pacientes susceptibles de ser tratados con PEG-IFN y en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad Únicamente para pacientes con fibrosis F2 - F3, pues son combinaciones subóptimas (tasas de RVS inferiores al 70%) para pacientes con cirrosis:
- Sofosbuvir más daclatasvir
- Sofosbuvir más RBV

Genotipo 4, fibrosis significativa (F2 – F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 4 con una fibrosis significativa (F2 - F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. En el caso del genotipo 4, todos los regímenes señalados tienen una eficacia superior al 90%. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- Naïve y recaídas
 - Sofosbuvir más ledipasvir
 - Sofosbuvir más daclatasvir
 - Paritaprevir/ritonavir más ombitasvir más RBV en no cirróticos
 - Sofosbuvir más simeprevir. No existen resultados de esta combinación, pero se esperan similares a los observados en Genotipo 1
- No respondedores a tratamientos anteriores
 - Sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV
 - Sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
 - Sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV

- Paritaprevir/ritonavir más ombitasvir más RBV en no cirróticos

Pacientes infectados por el VHC genotipo 5 y 6

Los genotipos 5 y 6 tienen una prevalencia muy baja en España y su tratamiento será individualizado caso a caso. Se han tratado de forma similar al genotipo 1, esto es, con PEG-IFN y RBV durante 24 semanas, con tasas de RVS ligeramente superiores a este².

POBLACIONES ESPECIALES

Se muestran las siguientes recomendaciones de tratamiento para situaciones especiales relacionadas con la infección por el VHC, según el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.

Pacientes con cirrosis hepática asociada a virus C y con requerimientos de Trasplante Hepático (TH)

Se recomienda el tratamiento antiviral de todos los pacientes en lista de trasplante hepático (TH) con el objetivo de prevenir la reinfección del injerto. No se ha establecido la duración óptima de la terapia, pero el riesgo de reinfección se minimiza si se consigue que el paciente se trasplante después de un periodo libre de virus de, al menos, 30 días. Además, es posible una mejoría de la función hepática que evite o retrase la necesidad de trasplante. Las terapias con PEG-IFN están contraindicadas en pacientes con cirrosis avanzada, por el elevado riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales. Las combinaciones libres de PEG-IFN incluyen:

- Sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV
- Sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
- Sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
- Paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir con RBV

Pacientes trasplantados con recidiva de la infección por VHC

El tratamiento de la hepatitis C post-trasplante está indicado en todos los pacientes; éste debe efectuarse con terapias libres de PEG-IFN. Es difícil establecer la prioridad de un régimen terapéutico sobre otro debido a la escasez de los datos actualmente disponibles, aunque la mayoría de las combinaciones ensayadas han demostrado eficacias por encima del 85% en pacientes con una enfermedad compensada, con excelente tolerancia. Del mismo modo, no se ha establecido con certeza la necesidad de RBV o la duración del régimen antiviral, aunque se tiende a añadir RBV en pacientes con una enfermedad avanzada.

Pacientes con cirrosis descompensada

En estos pacientes es de extrema importancia valorar la mejoría de la función hepática y la RVS.

Los regímenes terapéuticos disponibles son:

- Pacientes genotipo 1:
 - Sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV
 - Sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV
- Pacientes genotipo 2:
 - Sofosbuvir más RBV
- Pacientes genotipo 3:
 - Sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV
 - Sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV
- Pacientes genotipo 4:
 - Sofosbuvir más ledipasvir más RBV
 - Sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV

Pacientes coinfectados por VIH / VHC

En pacientes coinfectados por VIH y VHC, la enfermedad hepática progresa más rápidamente y tienen un riesgo mayor de evolución a cirrosis, descompensación y muerte de causa hepática que los pacientes mono infectados por VHC.

El tratamiento debe ser idéntico al de los pacientes mono infectados por el VHC. Se debe prestar especial atención al potencial riesgo de interacciones².

OBJETIVOS

- **Objetivo general**

- ✓ Conocer todos los aspectos generales sobre la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), su prevención y tratamiento.

- **Objetivos específicos**

- ✓ Identificar el tratamiento actual para la infección por el virus de la hepatitis C y el uso de nuevos fármacos en la práctica clínica.
- ✓ Describir la eficacia y seguridad de los nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD).

JUSTIFICACIÓN

El VHC afecta a 71 millones de personas en el mundo. Las nuevas estrategias para el tratamiento de la hepatitis C representan la oportunidad de curar a pacientes con esta patología antes de que desarrollen cirrosis o cáncer, y además permiten mejorar su calidad de vida. Esta revisión bibliográfica pretende describir medidas de prevención para reducir el número de personas infectadas, y los tratamientos más actuales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos de ciencias de la salud. La estrategia de búsqueda se ha basado en el planteamiento de la pregunta de investigación, siguiendo el formato P.I.C.O. tal y como se muestra en la tabla 1.

P (Paciente, población)	I (Intervención)	C (Comparación de la intervención)	O (Resultado/outcome)
Paciente adultos con Hepatitis C.	Tratamiento actual para la Hepatitis C.	Interferón pegilado más ribavirina en comparación con los AADs.	Eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos.

¿En pacientes adultos con Hepatitis C, el tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa (AAD), en relación con tratamientos anteriores, que seguridad y eficacia producen?

Tabla 1. Formato PICO.

Para la búsqueda documental se ha utilizado un lenguaje controlado empleando descriptores. Para ello se ha recurrido a los tesauros DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subjects Headings). La traducción al inglés de los descriptores ha permitido la búsqueda en bases de datos internacionales.

Se han utilizado operadores booleanos para otorgar a la búsqueda un orden lógico. Esta búsqueda bibliográfica se realizó en diferentes bases de datos utilizando distintas palabras clave.

- **PubMed**

Palabra clave: “Hepatitis C antiviral therapy”. Los resultados totales son 1314 artículos, de los cuales se seleccionan 4 artículos y se eligen 3 artículos finales para la revisión.

Palabra clave: “AAD AND HEPATITIS C”. Los resultados totales son 4 artículos, de los cuales se seleccionan 3 artículos y se escogen para realizar el trabajo finalmente los 3.

- **SciELO**

Palabra clave: “Hepatitis C nuevos tratamientos”. Los resultados totales son 7 artículos, de los cuales se seleccionan 4 artículos, y de estos son elegidos 3.

Palabra clave: “Agentes antivirales directos”. Los resultados totales son 4 artículos, de los cuales se selecciona 1 artículo y es elegido para el trabajo.

Palabra clave: “Hepatitis C actual terapia”. Los resultados totales son 7 artículos, se selecciona uno, pero no es elegido para el trabajo.

- **Fisterra**

Palabra clave: “Antivirales de acción directa”. El resultado total es un artículo pero no es elegido para realizar el trabajo.

BASES DE DATOS	PALABRAS CLAVE	RESULTADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS	ARTÍCULOS ELEGIDOS
PubMed	“Hepatitis C antiviral therapy”	1314	4	3
PubMed	“AAD AND HEPATITIS C”	4	3	3
SciELO	“Hepatitis C nuevos tratamientos”	7	4	3
SciELO	“Agentes antivirales directos”	4	1	1
SciELO	“Hepatitis C actual terapia”	7	1	0
Fisterra	“Antivirales de acción directa”	1	0	0
TOTALES				10

Tabla 2. Resultados de la búsqueda en bases de datos.

Para ampliar la información se han consultado varias guías clínicas procedentes de una búsqueda en la base de datos Google (Guía de Práctica Clínica de Hepatitis C, Guías de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)/Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) de manejo de la Hepatitis C, Short Guide to Hepatitis C). También se ha consultado el libro “Hepatology, a clinical textbook”. Además se ha utilizado como fuente de información, el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, realizando su búsqueda en la base de datos Google. También se ha obtenido información de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son:

- Artículos con fecha de publicación en los últimos 5 años.
- Revisiones y estudios clínicos.
- Artículos en inglés y español.
- Artículos basados en la terapia general para la infección por el VHC.
- Población adulta.

Los criterios de exclusión son:

- Artículos de población que no ha recibido tratamiento.
- Artículos publicados antes del año 2013.
- Población infantil.
- Artículos de revisión dedicados a tratar un medicamento único.
- Artículos dedicados a hablar sobre los efectos secundarios de los nuevos antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis C.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria explica que el interferón fue el primer medicamento que pudo demostrar que la curación de la infección por el Virus de la Hepatitis C era posible. Cuando se administraba sólo, alcanzaba una RVS de 5-20%. Sin embargo al administrarse en combinación con la Ribavirina la RVS se incrementaba hasta el 40-50%. El problema de este tratamiento era consecuencia de los efectos secundarios que provocaba, la administración mediante vía percutánea y la imposibilidad de utilización en pacientes con cirrosis. Estos factores limitaron la utilización de interferón⁶.

Según el Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria los efectos secundarios del tratamiento del VHC con Interferón pegilado más Ribavirina se caracterizaban por síntomas pseudogripales, mialgias, alteraciones en el sueño, astenia, trastornos depresivos y pérdida de peso⁶.

Si se realiza un análisis sobre la biterapia de Interferón pegilado junto con Ribavirina (RBV) como terapia estándar y única disponible hasta el año 2011 R. Jiménez Galán y C. escriben en su artículo “Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C” que sólo el 50 % de los pacientes infectados por el genotipo 1 alcanzaban Respuesta Viral Sostenida (RVS) y con una tasa de efectos adversos importantes⁸.

Ezequiel Ridruejo y C. y Shingo Nakamoto y C. coinciden con lo dicho anteriormente sobre el tratamiento previo y la RVS, afirmando que la tasa de curación global con Interferón pegilado y Ribavirina era de un 50% en los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC^{9,10}.

Más tarde aparecen dos nuevos fármacos inhibidores de proteasa (IP) NS3/4A de primera generación llamados Boceprevir y Telaprevir. Según Irene Cañamares Orbis y C. estos nuevos fármacos modifican el tratamiento del VHC puesto que con ellos se produce un incremento en la tasa de Respuesta Viral

Sostenida (RVS) en la semana 24 de un 70% cuando se utiliza en triple terapia con Interferón pegilado y Ribavirina en genotipo 1¹¹.

R. Jiménez Galán y C. comenta en su artículo que al triple terapia compuesta por la combinación de Telaprevir o Boceprevir e Interferón pegilado más Ribavirina ofrecerían la oportunidad de curación a los pacientes que tuviesen muy pocas probabilidades de responder al tratamiento con Interferón pegilado y Ribavirina únicamente y también beneficiarían a los pacientes que hubiesen fracasado a la biterapia⁸.

José Luis Calleja y C. exponen en su artículo “Posición de la Sociedad Española de Patología Digestiva sobre la actual situación del tratamiento de la hepatitis por virus C en España”, que la triple terapia llega en un contexto de crisis económica, por lo que eso motiva a que su administración se restrinja fundamentalmente a pacientes con fibrosis avanzada. Explica que las guías de la AEMPS establecieron que solo recibieran como tratamientos la triple terapia, los pacientes con fibrosis moderada (igual o mayor de F2). Más tarde, la mayor parte de las Direcciones de Farmacia de las diferentes Comunidades Autónomas restringen todavía aún más el tratamiento limitándolo solo a los pacientes con estadios de fibrosis F3 y F4. Explica que los pacientes con fibrosis avanzada son los pacientes que más necesitan la curación pero que también son los pacientes que con tasas de respuesta viral sostenida más bajas y con una tasa de efectos secundarios mayor. Por ello, este artículo revela la necesidad de tratar a los pacientes con fibrosis moderada (F2)¹².

Sin embargo, Irene Cañamares Orbis y C. comenta que estos fármacos producen muchos efectos adversos y la pauta posológica es incómoda para los pacientes que tienen que tomar el tratamiento. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad estos agentes de primera generación pueden causar efectos indeseables tales como la presencia de exantema cutáneo con Telaprevir, anemia con Telaprevir y Boceprevir o disgeusia con Boceprevir^{11,13}.

Dado el amplio arsenal de medicamentos en investigación para el tratamiento de la hepatitis C crónica, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad crea una estrategia terapéutica recomendada para el uso de

Inhibidores de Proteasa para el tratamiento de la Hepatitis C crónica en pacientes mono infectados en el ámbito del Sistema Nacional de Salud. Esta estrategia publicada en la AEMPS considera la necesidad de priorizar el tratamiento de Telaprevir y Boceprevir a aquellos enfermos con una enfermedad más avanzada o a aquellos otros en los que el fármaco se ha mostrado con una mejor relación beneficio/riesgo. En este documento se propone que los primeros que tienen la necesidad de administración de estos medicamentos eran pacientes con grado de fibrosis F3-F4. Se consideran excepciones los pacientes con alta carga viral, y con alto nivel de contagio, en función de su situación social y profesional, pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad y mujeres jóvenes con deseo de procrear. Además expone que el resto de pacientes con un mejor pronóstico sean candidatos a mantener una actitud expectante al desarrollo de nuevos medicamentos con un mejor perfil beneficio/riesgo¹³.

Shingo Nakamoto y C. comentan en su artículo que en los Estados Unidos y en algunos países europeos se está dejando de recomendar el régimen de la triple terapia con Boceprevir y Telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica¹⁰.

En los últimos años, la llegada expectante de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) de segunda y tercera generación cambia de forma radical el escenario de tratamiento de la infección por el VHC. El documento de Información del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud define a los nuevos fármacos contra la hepatitis C como más eficaces, seguros y mejor tolerados que las terapias precedentes. La utilización de estos medicamentos simplifica el tratamiento, reduce las necesidades de seguimiento, aumenta las tasas de curación de la infección y retrasa la aparición de las complicaciones tardías y severas de la enfermedad².

Según Cristina Scavone y C. la introducción de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) reducirá el número de infecciones en un 10%, así como la incidencia de carcinoma hepatocelular y las muertes relacionadas con el hígado en un 65-70%. Afirma que estos fármacos poseen un mejor perfil de seguridad en comparación con Ribavirina y la terapia con Interferón Pegilado. Por todas estas razones, el tratamiento con los nuevos antivirales de acción

directa mejorará la calidad de vida de los pacientes disminuyendo la mortalidad, y permitirá personalizar el tratamiento de los pacientes infectados por el VHC, con unos intervalos cortos de tratamiento y unas opciones de terapia que dependan más de las necesidades clínicas¹⁴.

Según la Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis C ya en 2015 están disponibles una variedad de agentes antivirales directos (AAD) capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral entre el 85 y el 100% de los casos, dependiendo del grado de enfermedad del paciente. La asociación define a estos regímenes terapéuticos como causantes de escasos efectos adversos y coincidiendo con el artículo anterior en la duración mucho más breve de tratamiento. También explica que la combinación de estos nuevos fármacos tiene un alto potencial de curación para todos los genotipos del VHC, permitiendo prescindir de interferón y también en la mayoría de los casos de Ribavirina. Además defiende que este continuo avance ha determinado que para el mismo paciente existan varias posibilidades de tratamiento dependiendo de su situación clínica⁷.

La misma Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis C explica que varias compañías farmacéuticas han desarrollado y están desarrollando nuevos fármacos para cambiar el paradigma del tratamiento de la hepatitis C con dos objetivos fundamentales. Por una parte que la aparición en el mercado de nuevos medicamentos ofrezca tasas de curación más elevadas a los pacientes infectados por cualquiera de los diferentes genotipos del VHC. Por otra parte otro de los objetivos sea superar las limitaciones de los regímenes terapéuticos que han existido hasta el momento¹⁵.

Irene Cañamares Orbis y C. realizan un estudio con el objetivo de analizar y conocer la experiencia autorreferida del tratamiento de los pacientes con hepatitis C. Los autores de este artículo dicen que los AAD tienen una alta efectividad y seguridad. Presentan una mayor comodidad en la administración, tanto en frecuencia como en número de formas farmacéuticas. En este artículo se explica que estas mejoras incrementan la calidad de vida de los pacientes infectados y la adherencia al tratamiento es mejor. Según este artículo la calidad de vida de los pacientes con VHC antes de la utilización de los nuevos

AAD que no habían recibido tratamiento antiviral era peor en relación a la población sana. Irene Cañamares Orbis y C. dice que los efectos adversos causados por la biterapia de Interferón pegilado y Ribavirina tenían un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con hepatitis C sobre todo en el aspecto físico, social y en la valoración global de la salud. El artículo afirma que la calidad de vida con los nuevos AAD es mayor cuando se compara con el tratamiento que incluye Inteferón pegilado y Ribavirina¹¹.

R. Jiménez Galán y C. coinciden con el artículo mencionado anteriormente sobre la aparición de los nuevos antivirales de acción directa y el impacto de estos en el tratamiento de la hepatitis C. En su artículo “Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C” explica que esta nueva situación terapéutica pretende por un lado, mejorar las tasas de RVS en pacientes que no responden a tratamientos previos o cirróticos, y por otro lado, el desarrollo de regímenes terapéuticos menos complejos y con una tasa inferior de efectos adversos, permitiendo tratar no solo a pacientes con genotipo 1, sino también a otros genotipos del VHC. Afirma que la incorporación de estos nuevos AAD permitirán un avance muy importante en el tratamiento de la hepatitis C, consiguiendo alcanzar tasas de erradicación del virus del 100%. Explica que gracias al conocimiento en mayor profundidad de la replicación del virus de la hepatitis C ha permitido el desarrollo de nuevas moléculas que optimicen la eficacia y seguridad y que además disminuyan la complejidad de la terapia⁸.

Roberto Muga y C. en su artículo “Hepatitis C asociada al abuso de sustancias: nunca tan cerca de un tratamiento sin Interferón” coincide con las opiniones de los anteriores artículos y habla de la segunda generación de inhibidores de la proteasa como un aporte de mayor barrera de resistencia farmacológica, menos efectos adversos y actividad farmacológica ampliada contra otros genotipos del VHC. También explica que estos fármacos son de alta eficacia y pretenden erradicar el virus mediante regímenes terapéuticos orales de 12 semanas en algunos genotipos y con escasos efectos adversos¹⁶.

Juan Antonio Pineda, Xavier Forns y C. exponen en las “Guías AEEH/SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) de manejo de la hepatitis C” que el año 2015 fue un año trascendental para el

tratamiento de la enfermedad. Dice que gracias al nuevo arsenal de medicamentos para la curación de la hepatitis C llamados agentes antivirales directos (AAD), los hepatólogos pudieron tratar a más de 40.000 personas infectadas por el virus. Explica que los nuevos agentes antivirales directos son capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral en más del 90% de los casos desarrollando escasos efectos adversos. La duración del tratamiento sería limitada, es decir, de 12 o 24 semanas, dependiendo del grado de enfermedad. Las “Guías AEEH/SEIMC de manejo la hepatitis C” analizan los diferentes ensayos clínicos para la comprobación de la eficacia de los nuevos antivirales y se puede observar que la respuesta viral sostenida en pacientes infectados es bastante alta⁴.

En cuanto a quien debe recibir tratamiento para la curación de la hepatitis C, Luisa Abraira García y C. en la “Guía de Práctica Clínica de Hepatitis C”, recomienda que todos los pacientes con hepatitis C crónica por el VHC son candidatos potenciales a recibir tratamiento, independientemente de que el paciente tenga las transaminasas elevadas o normales³.

Agustín Albillos Martínez y C. en el Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria afirma también que todos los pacientes con hepatitis C son candidatos a ser tratados, ya que la curación de la infección desencadena efectos beneficiosos en el paciente⁶.

Según Teresa Casanovas y C. en la Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis C, sugiere que todos los pacientes deberían ser tratados ya que de esta forma se reduciría el reservorio del virus, y así se eliminaría el foco de infección a partir del cual se producen nuevas infecciones. Se reduciría el número de contagios y cabría la posibilidad de erradicar el virus⁷.

Por todo esto, se puede afirmar que los nuevos antivirales de acción directa generan unas ventajas en el tratamiento para la hepatitis C:

- Se reduce el reservorio del virus, foco a partir del cual se producen nuevas infecciones y por tanto, permitiría considerar la posibilidad de erradicar la infección.

- Disminuye de manera importante la necesidad de atención médica de estas personas, con el ahorro que esto conllevaría, pues desaparecerían las complicaciones posteriores.
- Se elimina la carga de angustia que padecen los pacientes y mejora a calidad de vida.
- Representa un beneficio para la salud pública.

Además, con la combinación de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) de segunda y tercera generación, se ha demostrado que:

- Son muy eficaces para erradicar el VHC (mayor 90%) y en menos tiempo, normalmente 12 semanas.
- Son activos frente a diferentes genotipos, además de poderse utilizar en distintos estadios de la enfermedad.
- Existe menor resistencia del VHC a estos fármacos, puesto que tienen una barrera genética elevada.
- Poseen mejores perfiles de seguridad farmacológica (beneficio-riesgo), son activos vía oral, se toleran aceptablemente y con menos efectos secundarios.
- Mejoran la adherencia terapéutica debido a que el paciente puede cumplir más fácilmente las pautas de medicación prescritas⁷.

CONCLUSIONES

El tratamiento estándar y único utilizado antes de la llegada de los AAD, basado en la combinación de interferón pegilado y ribavirina no generaba muy buenos resultados en la curación de la hepatitis C. Los diversos efectos adversos y su mala tolerabilidad debido a la forma de administración ha hecho que estos medicamentos no sean el tratamiento de elección actual para la hepatitis C.

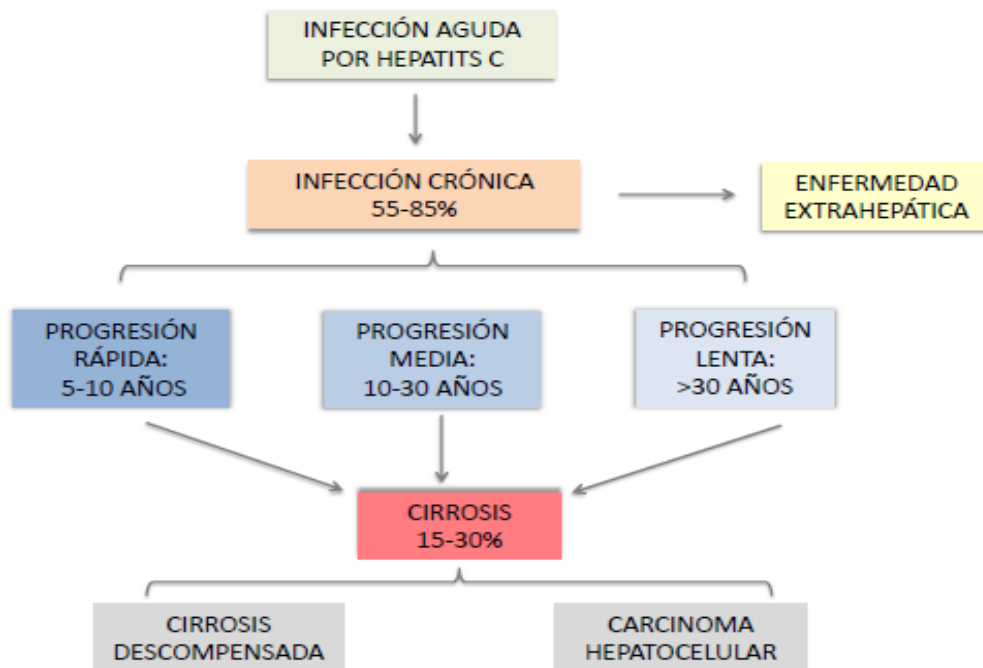
Posteriormente con la llegada dos antivirales de acción directa de primera generación tales como Boceprevir y Telaprevir parece que aumenta la tasa de Respuesta Viroológica Sostenida y se produce un ligero progreso en el tratamiento de la hepatitis C. Sin embargo, los efectos adversos que producen y las limitaciones en la administración, incluyendo solo a pacientes con fibrosis avanzada, son algunos de los motivos que han impedido que estos fármacos se hayan convertido en el mejor tratamiento para esta infección.

La aparición en el mercado de nuevos fármacos frente al virus de la hepatitis C ha promovido un cambio en el escenario del tratamiento de la hepatitis C. Estos fármacos llamados Antivirales de Acción Directa (AAD) de segunda y tercera generación actúan contra proteínas no estructurales que forman parte del ciclo vital del VHC. La llegada de estos agentes genera una revolución en el tratamiento de la hepatitis C, puesto que parece que la curación de esta enfermedad se hace posible casi en un 90% de los casos.

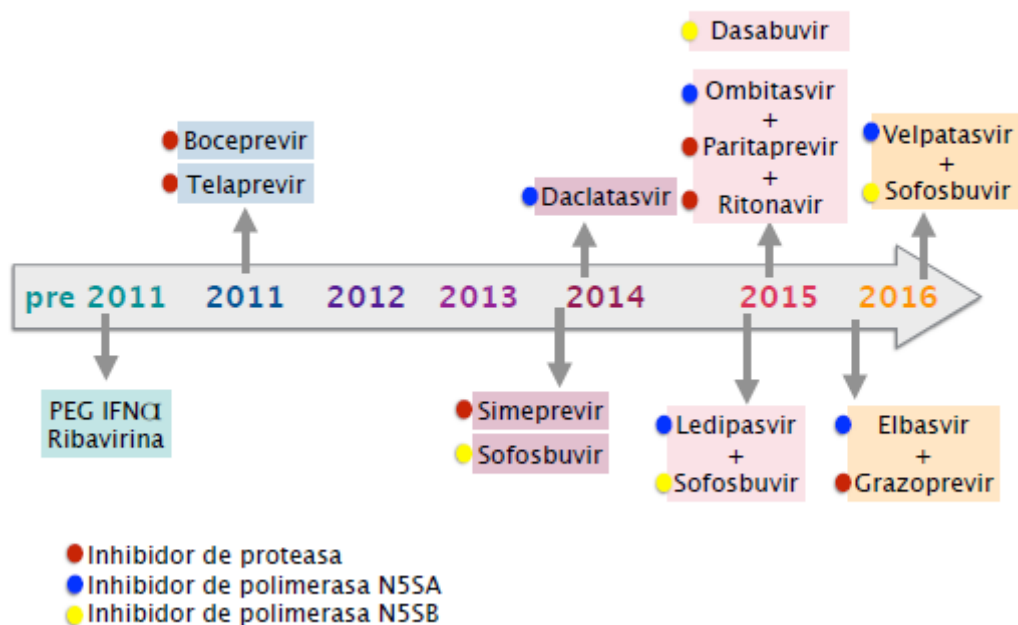
Esta nueva terapia representa una serie de beneficios. Por una parte, se consigue simplificar el tratamiento para los pacientes infectados y se reducen en mayor medida las necesidades de seguimiento, y por otra parte, aumentan las tasas de curación de la enfermedad, retrasando la aparición de complicaciones tardías y severas de la infección, tales como cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular, aplazando así la necesidad de trasplante hepático.

Además con estos nuevos fármacos, cabe la posibilidad de que todos los pacientes infectados por el VHC puedan ser tratados dependiendo de su estado clínico y del genotipo del VHC por el que este infectado.

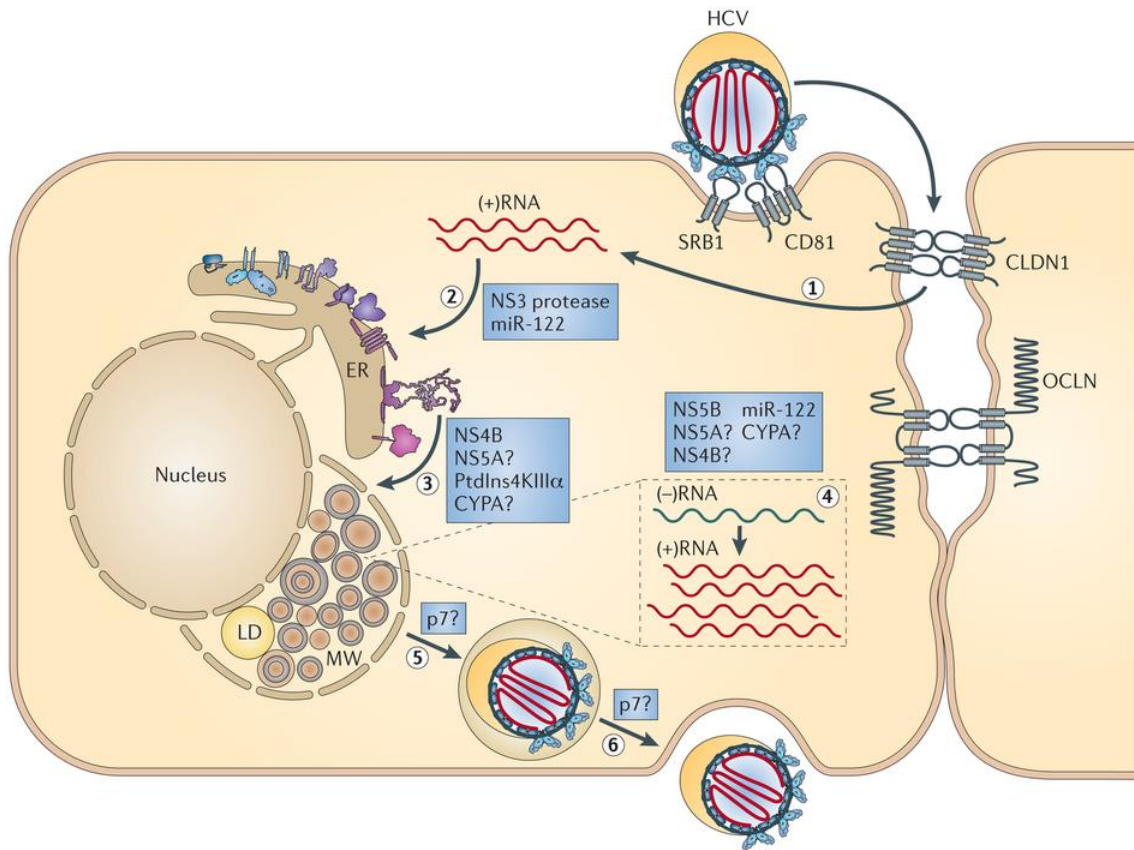
ANEXOS



Anexo 1. Historia Natural de la Hepatitis C².



Anexo 2. Evolución del tratamiento de la Hepatitis C¹⁷.



Nature Reviews | Microbiology

Anexo 3. Ciclo biológico del VHC¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. Journal of Hepatology. 2011;66:153–194.
2. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaria General de Sanidad y Consumo; 2015.
3. Guía de práctica clínica Hepatitis C. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidad. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Gallego de Salud.; 2013
4. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Asociación Española para el Estudio del Hígado y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2016.
5. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C: Nota descriptiva. [Internet]. [actualizado abril 2017; consulta abril 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
6. Albillos Martínez A, Cañada Merino JL, Molero García JM, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón Marco MA, Turnes Vázquez J; AEEH, SEMERGEN, semFYC, SEMG. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria. Madrid: Luzán 5; 2017.
7. Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis "ASSCAT". Tratamiento de la hepatitis C. [Internet]. Barcelona: ASSCAT; [actualización noviembre 2016; consulta marzo 2017]. Disponible en: <http://asscat-hepatitis.org/hepatitis-c-informacion-general/>
8. Jiménez Galán R, Albacete Ramírez A, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, y Morillo Verdugo R. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C. Farmacia Hospitalaria. 2014;38(3):231-247
9. Ridruejo E, Fainboim H, Villamil A. CRIBADO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS POR VIRUS C EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. MEDICINA (BUENOS AIRES). 2016; 76: 390-398

10. Nakamoto S, Kanda T, Shirasawa H, Yokosuka O. Antiviral therapies for chronic hepatitis C virus infection with cirrhosis. *World Journal of Hepatology*. 2015; 7(8): 1133-1141
11. Cañamares Orbis I, Sáez de la Fuente J, Izquierdo García E, Esteban Alba C, Such Díaz A, Escobar Rodríguez I. Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C. *Farmacía Hospitalaria*. 2016;40(6):569-578
12. Sociedad Española de Patología Digestiva. Posición de la Sociedad Española de Patología Digestiva sobre la actual situación del tratamiento de la hepatitis por virus C en España. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2014; 106(1):46-50
13. AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal [Internet]. [actualizado 23 Mar 2017; May 17]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
14. Scavone C, Sportiello L, Rafaniello C, Mascolo A, Sessa M, Rossi F, Capuano A. New era in treatment options of chronic hepatitis C: focus on safety of new direct-acting antivirals (DAAs). *Journal Expert Opinion on Drug Safety*. 2016; 15: 85-100
15. Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis "ASSCAT". Tratamiento de la hepatitis C. [Internet]. Barcelona: ASSCAT; [actualización noviembre 2016; consulta marzo 2017]. Disponible en: <http://asscat-hepatitis.org/hepatitis-c-informacion-general/>
16. Muga R, Zuluaga P, Sanvisens A, Rivas I, Fuster D, Bolao F, Tor J. Hepatitis C asociada al abuso de sustancias: nunca tan cerca de un tratamiento sin Interferón. *Adicciones*. 2015; 27(2):141-149
17. Información del plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría General de Sanidad y Consumo; 2016
18. Bartenschlager R, Volker Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Microbiology*. 2013; 11: 482–496.