Julio 2019

Punto Farmacológico

nº 136

Hepatitis virales

HEPATITIS VIRALES

SUMARIO

Justificación

Introducción: concepto y etiopatogenia

Epidemiología
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Hepatitis D
- Hepatitis E

Aspectos clínicos: manifestaciones y diagnóstico
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Hepatitis D
- Hepatitis E

Tratamiento y prevención
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Hepatitis D
- Hepatitis E

El papel asistencial del farmacéutico

Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Cada **28 de julio**, desde que en el año 2010 así fuera designado por su Asamblea Mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y sus asociados celebran el **Día Mundial de la Hepatitis** (*World Hepatitis Day*). Dicha fecha corresponde a la del nacimiento del doctor Baruch Samuel Blumberg, descubridor del virus de la Hepatitis B y Premio Nobel. La Alianza Mundial para la Hepatitis (*World Hepatitis Alliance*) –la ONG que planteó en 2008 por primera vez la designación de esta efeméride– ha establecido como lema para 2019 "*Encontremos a los millones que aún no lo saben*" o, en inglés, "*Find The Missing Millions*".

La celebración de este Día Mundial tiene como objetivo fomentar la toma de conciencia sobre las hepatitis virales y las enfermedades que causan, así como contribuir a la difusión del conocimiento sobre ellas. Representa, pues, una oportunidad para impulsar la educación y una mayor comprensión de las hepatitis como un problema mundial de Salud Pública y para estimular el fortalecimiento de las medidas de prevención y control (incluyendo la cobertura vacunal) en todos los países del mundo.

Los datos epidemiológicos ilustran la relevancia de este problema. Así, se estima que cada año, las hepatitis virales –por las hepatopatías agudas y crónicas que generan– causan la muerte de aproximadamente 1,4 millones de personas en el mundo (cifra comparable a las muertes por tuberculosis y superior a las causadas por VIH). Más de 257 millones de personas sufren a día de hoy infección crónica por el virus de la hepatitis B y más de 71 millones por el virus de la hepatitis C (ambas son responsables del 96% de toda la mortalidad por hepatitis). No obstante, la hepatitis sigue siendo una enfermedad en gran medida olvidada, desconocida e infradiagnosticada: por ejemplo, se calcula que solo un 10% de los pacientes infectados con el virus de la hepatitis B ha recibido el diagnóstico. Por ello, la hepatitis viral ha sido calificada en ocasiones como un "asesino silencioso".

En torno a este Día Mundial, la OMS contribuye a impulsar diversas iniciativas a fin de aplicar la primera "*Estrategia mundial del sector de la Salud contra las hepatitis víricas, 2016-2021*". Las actividades de sensibilización pretenden, entre otros aspectos, potenciar el compromiso político y contribuir a dar cumplimiento a la *Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible*, que fija como meta la reducción del 90% de las infecciones nuevas y el 65% de las muertes debidas a infecciones por hepatitis virales en todo el mundo para el año 2030.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos quiere participar en la conmemoración de este día con la publicación de este informe técnico, que revisa de forma detallada la epidemiología actual de las hepatitis virales, y centra el foco sobre su tratamiento farmacológico y las medidas preventivas. Se pone de manifiesto, además, el importante papel que el profesional farmacéutico puede ejercer en la educación y el abordaje sanitario al paciente afectado y/o al ciudadano susceptible de padecer una hepatitis viral.

INTRODUCCIÓN: CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA

Las **hepatitis** son un grupo de enfermedades caracterizadas por producir **inflamación del hígado**. Entre sus causas se puede identificar el alcoholismo, el consumo de drogas, la intoxicación química o por fármacos y las enfermedades autoinmunes. Pero, sin duda, la etiología vírica es la causa mayoritaria, siendo responsable de, al menos, la mitad de todas las hepatitis.

Las **hepatitis virales** suponen un problema de Salud Pública mundial por el alto grado de discapacidad que generan en muchos millones de personas y por la mortalidad asociada. Se han descrito distintos ***virus hepatotropos*** que se han ido nombrando sucesivamente como **A, B, C, D, E y G**. Todos ellos causan enfermedad hepática, aunque difieren en cuanto a la epidemiología, la evolución natural, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. No obstante, también existen otros virus que, aunque no afectan al hígado de forma exclusiva y específica, pueden ser causantes de hepatitis: citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple, virus de la fiebre amarilla y parvovirus B19.

A grandes rasgos, el tejido hepático se organiza constituyendo los denominados "lobulillos", estructuras cilíndricas de 0,8 a 2 mm de diámetro y varios milímetros de longitud. Cada lobulillo se organiza alrededor de una vena central que drena en las venas suprahepáticas y luego en la vena cava. En la periferia del lobulillo se sitúan los conductos biliares terminales y ramificaciones de la vena porta y la arteria hepática. Los hepatocitos forman cordones de forma radiada, entre los cuales discurren amplios canales de paredes delgadas, los sinusoides, que están irrigados por sangre de la vena porta y la arteria hepática; todos los hepatocitos tienen acceso a los sinusoides (**Figura 1**).

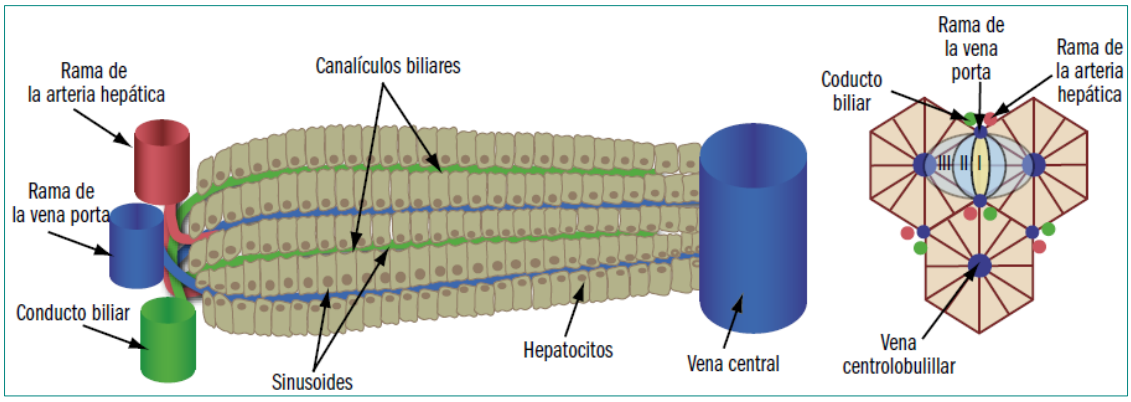

Figura 1. Esquema de un lobulillo hepático y *diagrama de Rappaport* de la arquitectura hepática (zona I: se corresponde con la periferia del lobulillo hepático clásico; zona III, más cercana a la vena central y se corresponde con el centro del lobulillo hepático clásico; zona II con una posición intermedia entre la I y la III y sin límites definidos).

En los sinusoides se encuentran, además de células endoteliales, las *células de Kupffer*, las células reticuloendoteliales que van a atrapar y fagocitar células sanguíneas viejas o defectuosas, bacterias y sustancias nocivas. Alrededor del sinusoide, entre los hepatocitos y las células endoteliales, se disponen además las denominadas células estrelladas o *células de Ito*, que almacenan, entre otros lípidos, la vitamina A; en el hígado normal no son proliferativas, pero

en determinadas situaciones adquieren capacidad fibroblástica. Entre las membranas celulares de hepatocitos adyacentes se disponen los canalículos biliares, canales tubulares por los que fluye la bilis producida por los hepatocitos. Los canalículos drenan a los conductos biliares, cuyo diámetro aumenta progresivamente hasta constituir un único conducto hepático: el conducto hepático común. Todos ellos constituyen el *árbol hepatobiliar*, y el mantenimiento de la arquitectura hepática es esencial para garantizar su función.

Las hepatitis virales generan una inflamación en el hígado que puede tener una evolución autolimitada (**hepatitis agudas**) pero en otras ocasiones se perpetúa (**hepatitis crónicas**). La lesión progresiva del tejido hepático se debe al sistema inmunológico y no al propio virus hepatotropo. El desarrollo de hepatitis crónica –típicamente causada por los virus de la hepatitis B y C– está determinado por la existencia de diversas reacciones humorales y celulares multiespecíficas contra distintas proteínas estructurales y no estructurales del virus encaminadas a erradicarlo del hígado.

En las **hepatitis agudas**, la generación de una respuesta inmune intensa de los linfocitos T cooperadores (CD4+) frente a diversos antígenos virales es decisiva para erradicar la infección, resolver la inflamación y evitar la evolución hacia la cronicidad. La acción de los linfocitos T CD4 ejerce un control sobre las reacciones inmunes efectoras a través de dos poblaciones linfocitarias:

a) Los linfocitos Th1 producen interferón γ (IFN-γ), interleucina 2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) capaces de generar una acción citotóxica mediada por linfocitos T.

b) Los linfocitos Th2 sintetizan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, y promueven la respuesta humoral productora de anticuerpos.

Una respuesta vigorosa y multiespecífica de tipo Th1 frente a distintos antígenos virales se correlaciona con la resolución de la hepatitis aguda. Por contra, una función cooperadora deficiente, junto a una citotoxicidad ineficaz por linfocitos T CD8, da como resultado la persistencia de la replicación vírica en el hígado y la evolución de la hepatitis aguda a la cronicidad (**Figura 2**).

Durante el curso evolutivo de la **hepatitis crónica**, independientemente de su etiología, se produce la generación intrahepática de nuevas (neoformación) estructuras vasculares anómalas, que se conoce como angiogénesis o, más correctamente, como *neoangiogénesis*. El característico endotelio hepático fenestrado (sinusoides) se transforma en un endotelio de tipo capilar que impide el correcto intercambio de oxígeno, nutrientes y productos de desecho del metabolismo celular (catabolitos) entre el hígado y el torrente sanguíneo. Esta activación desorganizada y persistente de la neoangiogénesis patológica en respuesta a la inflamación crónica es clave en la etiopatogenia de las hepatitis virales crónicas. El análisis en sangre periférica y/o a nivel intrahepático de los factores relacionados con la angiogénesis puede constituir un factor predictor de la evolución de la enfermedad, e incluso, de la respuesta al tratamiento antiviral.

Por ejemplo, parece que entre los mecanismos responsables de la cronificación de la infección por los virus de la hepatitis B y C (los más comúnmente causantes de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepático), se encuentran fallos en la expresión en la superficie hepatocitaria del antígeno HBcAg, en la secreción de IFN-γ, o en la neutralización de los antígenos circulantes.

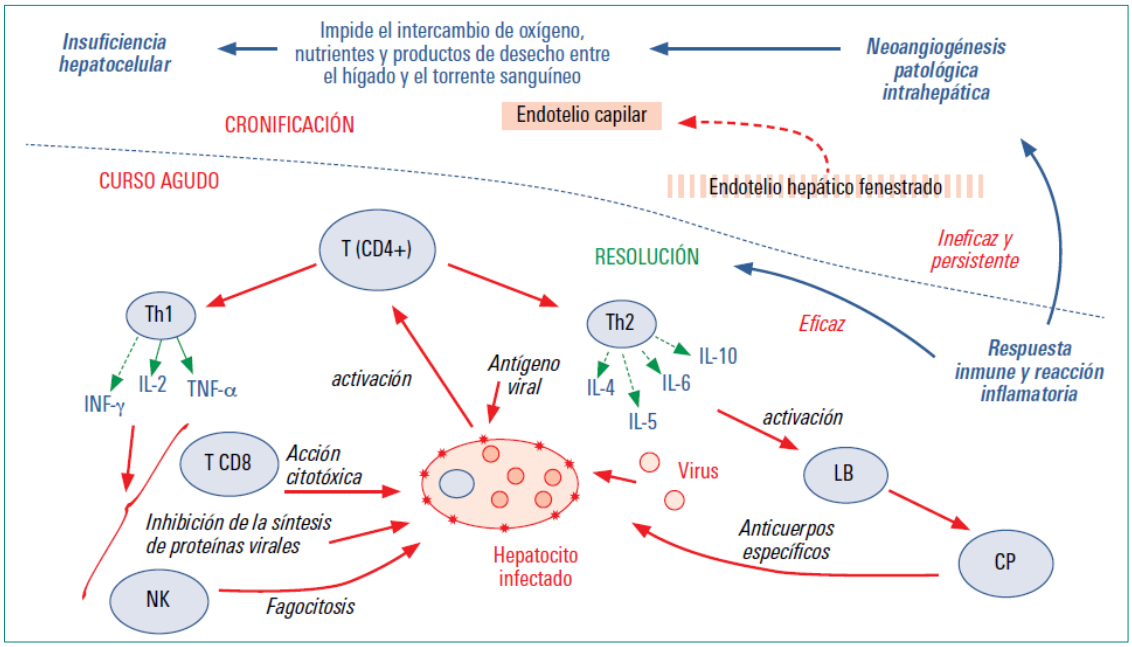

Figura 2. Patogenia de las hepatitis virales. CP: células plasmáticas productoras de anticuerpos; IFN: interferón; IL: interleucina; LB: linfocitos B; NK: células natural killers; T (CD4+): linfocitos TCD4 activados; T CD8: linfocitos T citotóxicos; Th: linfocitos T cooperadores; TNF: factor de necrosis tumoral.

El riesgo real de que la hepatitis viral crónica progrese a **cirrosis** y a **carcinoma hepático** (o hepatocarcinoma) parece estar facilitado por determinados factores responsables de la lesión hepática crónica. En concreto, las células del sistema inmune que participan en el proceso de reparación de estructuras dañadas (cicatrización de la lesión), si no están reguladas de forma muy precisa, pueden provocar la estimulación persistente de procesos profibróticos y proangiogénicos, responsables de las alteraciones estructurales y funcionales hepáticas, con riesgo de degenerar y formar un tumor cancerígeno en el hígado. Por el contrario, una buena y equilibrada respuesta de la inmunidad, de forma espontánea o inducida por el tratamiento antiviral, puede lograr la erradicación del virus, al menos en algunos pacientes (Trapero *et al.*, 2011).

Los *virus hepatotropos* (**Tabla 1**) más importantes desde el punto de vista clínico son el virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (o delta, VHD) y virus de la hepatitis E (VHE). Los virus G y TT de la hepatitis son mucho menos conocidos, así como sus implicaciones patológicas. El presente informe se centrará, pues, en los cinco primeros y, de forma especial, por su relevancia, en los VHB y VHC.

TABLA 1. Clasificación y características de las hepatitis virales.

Características	HEPATITIS A	HEPATITIS B	HEPATITIS C	HEPATITIS D	HEPATITIS E	HEPATITIS G	HEPATITIS TT
Genoma	ARN (7,5 Kb)	ADN (3,2 Kb)	ARN (9,4 Kb)	ARN (1,7 Kb)	ARN (7,5 Kb)	ARN	ADN
Envoltura	No (morfología icosaédrica)	Sí (morfología esférica)	Sí (morfología icosaédrica)	Sí	No (morfología icosaédrica)	Sí	No
Familia	*Picornaviridae*	*Hepadnaviridae*	*Flaviviridae*	*Deltaviridae*	*Hepeviridae*	*Flaviviridae*	*Anelloviridae*
Transmisión	Fecal-oral	Parenteral, sexual, perinatal	Parenteral (sexual)	Parenteral, sexual	Fecal-oral	Parenteral	Parenteral
Inicio	Brusco	Insidioso	Insidioso	Brusco	Brusco	¿?	¿?
Periodo de incubación	15-50 días (media de 30)	45-160 días	14-180 días	15-64 días	15-50 días	¿?	¿?
Cronicidad / Estado de portador	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	¿?

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, 11 países concentran casi el 50% de la carga mundial de hepatitis crónicas: Brasil, China, Egipto, India, Indonesia, Mongolia, Myanmar, Nigeria, Pakistán, Uganda, y Vietnam. Junto a éstos, otros 17 países–también con una alta prevalencia de la enfermedad– soportan el 70% de la carga mundial: Camboya, Camerún, Colombia, Etiopía, Filipinas, Georgia, Kirguistán, Marruecos, Nepal, Perú, Sierra Leona, Sudáfrica, Tailandia, Tanzania, Ucrania, Uzbekistán y Zimbabwe.

HEPATITIS A

La hepatitis A es una enfermedad hepática causada por el virus de la hepatitis A (VHA). Con una cápside formada por 4 proteínas estructurales (VP1-VP4), se identifican 6 genotipos diferentes, pero solo los subtipos A y B de los genotipos 1, 2 y 3 son capaces de infectar al hombre.

Se transmite principalmente por **contacto oro-fecal** y por **ingestión de agua o alimentos contaminados**[1]. Entre los factores de riesgo también cabe citar la falta de agua salubre, el consumo de drogas inyectables, la convivencia y/o las relaciones sexuales con una persona con infección aguda por VHA y los viajes a zonas de alto endemismo sin inmunización previa. Por su tipo de transmisión, suele cursar en un 60% de los casos con **brotes epidémicos**; debido a que

[1] El VHA se acumula en altas concentraciones en los mariscos crudos (ostras, almejas) o insuficientemente cocidos (mejillones), dado que estos bivalvos tienden a absorber el virus a partir de los ambientes marinos contaminados por aguas residuales. En ocasiones, se presentan brotes epidémicos periódicos de hepatitis a partir de restaurantes, cuando algún cocinero o camarero está infectado y no se lava las manos correctamente.

el VHA se contagia fundamentalmente vía persona-persona, algunos brotes se dan más frecuentemente en comunidades cerradas.

Obviamente, los países con condiciones higiénico-sanitarias deficientes tienen unas tasas de infección elevadas. Entre las principales áreas endémicas (donde se suele considerar como "enfermedad universal en la primera infancia"), se incluyen algunas zonas de África, Asia, América Central y Sudamérica. A nivel mundial, las infecciones por VHA ascienden aproximadamente a 1,4 millones de casos al año.

En Europa, la tasa de infecciones por VHA ha descendido notablemente en los últimos 20 años, si bien se ha detectado un incremento en el número de casos entre la población de hombres homosexuales y en el rango de edad 25-34 años. Según el *Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades* (ECDC), desde junio de 2016 se han podido confirmar un total de 4.475 casos de todos los notificados por 22 países; durante el año 2017, cuando hubo un pico de notificación de casos en hombres (ratio 6,8:1 frente a mujeres), 24 países europeos notificaron un total de 19.947 casos. Además, en un estudio que abarcaba datos del periodo 2009-2015, del total de 20.556 casos confirmados de hepatitis A, casi el 28% de ellos eran casos asociados a viajeros (especialmente en viajes a zonas endémicas), y se daban mayoritariamente en hombres (~55%) (Beauté *et al.*, 2018).

En España, la prevalencia ha disminuido notablemente desde que en 1996 se comenzara a vacunar a grupos de riesgo. La hepatitis A es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) y, según datos del Centro Nacional de Epidemiología, en el año 2018 se notificaron un total de 1.697 casos, frente a los 4.408 de 2017 (ISCIII, 2019). La mayor tasa de incidencia se identificó en Cantabria (16,8 casos/100.000 habitantes), Melilla (7,07) y La Rioja (7,04); entre las regiones con menor incidencia se encuentran Cataluña (2,07), Extremadura (2,05) y Galicia (1,1) (**Figura 3**).

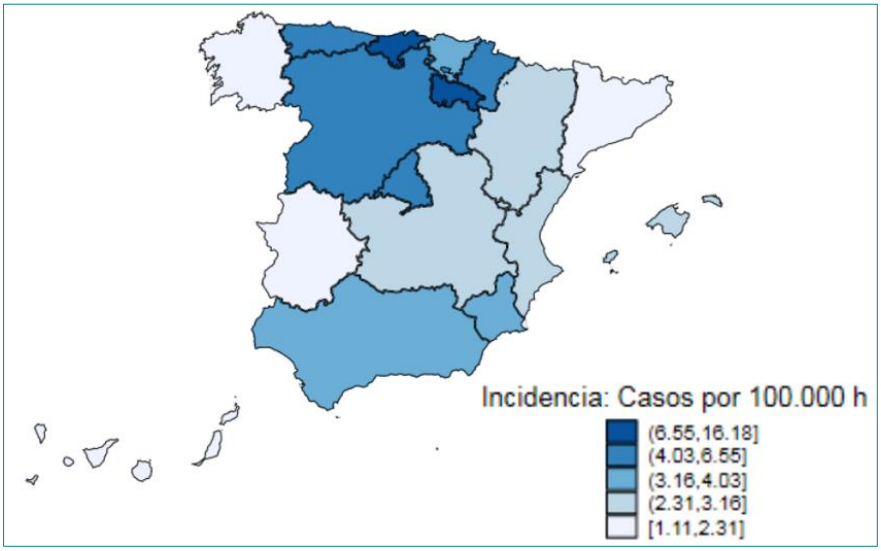

Figura 3. Incidencia acumulada (semanas 1-52) de hepatitis A por Comunidades Autónomas. Año 2018. Tomado del *Informe Semanal de Vigilancia 22 de enero de 2019* (ISCIII, 2019).

HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN cuyo genoma consta de 4 regiones codificantes de proteínas (marco abierto de lectura *ORF*) (C, P, S y X) fuertemente solapadas:

- ORF pre S/S, correspondiente a las proteínas de envuelta que constituyen el antígeno de superficie del VHB (HBsAg).
- ORF pre C/C, que codifica el componente de la cápside del virus (antígeno *core* o HBcAg), y una proteína no estructural que es secretada y constituye el antígeno "e" (HBeAg).
- ORF P, que codifica la polimerasa del virus.
- ORF X, que codifica una proteína que actúa como regulador multifactorial.

Debido a su elevada variabilidad genética, se han identificado 10 genotipos distintos del VHB (A-J), con una distribución geográfica característica y que se correlacionan con el curso clínico de la infección y la respuesta al tratamiento. Los genotipos A y D son los más prevalentes en Europa; los genotipos B y C se encuentran principalmente en Asia; el genotipo E se ha detectado en África; y los genotipos F y H se localizan fundamentalmente en América del Sur y Central, respectivamente.

En general, el VHB se transmite a través de la exposición a sangre infectada, semen y otros fluidos corporales; además, puede ser transmitido de madres infectadas a los recién nacidos en el momento del nacimiento. Es decir, se puede transmitir por **vía sexual, perinatal o parenteral**. Las trasfusiones sanguíneas, la inyecciones durante los procedimientos médicos o el uso de drogas inyectables constituyen, pues, factores de riesgo.

La infección por el VHB es una afección de **distribución universal**. El virus es endémico en zonas del África subsahariana, Asia y las islas del Pacífico (donde la mayoría de infecciones se producen durante la infancia), pero las tasas han aumentado en la región del Amazonas en América del Sur, en zonas del sur de Europa Central y Oriental, Oriente Medio y el subcontinente indio.

La OMS estima que están infectadas más de 2.000 millones de personas en todo el mundo. A finales de 2015 había 257 millones de personas con infección hepática crónica por VHB, en riesgo de padecer enfermedad grave y morir por cirrosis o carcinoma hepatocelular; se calcula que estas enfermedades provocan de 500.000 a 700.000 muertes por año en el mundo. Muchas personas pueden tener el virus de la hepatitis B durante muchos años sin saberlo: se cree que solo 1 de cada 10 personas afectadas ha recibido el diagnóstico adecuado. Incluso del estimado de 27 millones de personas que conocía su diagnóstico en 2016, solo 1 de cada 6 personas recibía tratamiento (si bien la cobertura de éste varía por regiones y según el nivel de desarrollo económico del país). Gracias a la amplia introducción de vacunas efectivas frente al VHB en las últimas décadas, la prevalencia en niños se ha reducido drásticamente hasta un 1,3% (OMS, 2017).

En Europa, los 30 estados miembros de la UE reportaron en 2017 un total de 26.907 casos confirmados de infección por VHB: el 9% de los casos se calificaron como agudos, el 58% como crónicos y el estado era desconocido en el 32%. La mayor tasa de infecciones agudas se detectó

en el rango de edad de 35-44 años y la de infecciones crónicas en el rango de 25-34; el ratio global de hombres:mujeres fue de 1,6:1. En general, el número de casos agudos continúa su tendencia descendente, gracias probablemente a la implantación de programas de vacunación. Entre los casos agudos, la transmisión heterosexual fue la más frecuente (27%), seguida del contagio nosocomial (16%) y de la transmisión entre hombres homosexuales (13%). Entre los casos crónicos, la transmisión madre-hijo (perinatal) y la nosocomial fueron las más comunes (41% y 28%, respectivamente) (ECDC, 2019).

En España, la infección por VHB es también una EDO. En los últimos años parece que el número de casos notificados se mantiene más o menos estable: en 2017 se notificaron 670 casos y, a 30 de diciembre de 2018, se habían notificado 664 (ISCIII, 2019).

HEPATITIS C

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) representa un problema sanitario de gran magnitud a nivel mundial y es uno de los mayores desafíos de salud pública en Europa. El VHC se caracteriza por una alta tasa de mutaciones, lo que se traduce en la existencia de 7 genotipos distintos (1-7) y 67 subtipos, cuya diferenciación tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. A veces, incluso conviven variantes o cuasiespecies en un mismo individuo.

Alrededor del 70% de los pacientes con VHC en España está infectado por el genotipo 1 – con predominio del subtipo 1b sobre el 1a– seguido por el genotipo 3 (16%), quizá el más difícil de tratar; menor prevalencia tienen el genotipo 4 (12%) y el genotipo 2 (2,7%). Los patrones de distribución de genotipos también son diferentes en los pacientes coinfectados con el VIH o el VHB respecto a los que sólo están infectados por el VHC, en quienes son más frecuentes los genotipos 1a y 3 (los genotipos más difíciles de tratar) y el genotipo 4.

El VHC se transmite principalmente por **contacto con sangre infectada (vía parenteral)**. Esto puede ocurrir por transfusión de sangre y hemoderivados infectados por el VHC, por inyecciones contaminadas durante procedimientos médicos y por compartir las agujas y jeringas entre consumidores de drogas inyectables. También es posible la **transmisión sexual** o interfamiliar, pero es mucho menos frecuente. En niños, la vía más importante es la **transmisión vertical** (10%); el riesgo aumenta en nacidos de madres con elevada carga viral en el momento del parto y si asocian coinfección con VIH.

Aunque hay variaciones en la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en la población, años atrás se comunicó que entre un 0,5 y un 1,5% de los donantes voluntarios de sangre eran seropositivos. En cuanto a la población general, la positividad para el anti-VHC se cifra en torno al 2-3%, siendo más prevalente a partir de los 30 años. La causa más frecuente de infección crónica por VHC tanto en Europa como en Estados Unidos es la idiopática: se han descrito la relación de técnicas tales como *piercings*, tatuajes y tratamientos odontológicos con la transmisión del VHC. Algunas características sociodemográficas también se asocian con la infección, tales como etilismo crónico, promiscuidad sexual, nivel socioeconómico bajo y descendencia de madres coinfectadas por el VIH y el VHC.

La OMS estimaba que en 2015 había en el mundo más 71 millones de personas con infección crónica por VHC, si bien algunos autores hablan de que hasta 150 millones de personas podrían padecer la infección. En ese año, se produjeron 1,75 millones de nuevas infecciones, debido principalmente al consumo de drogas inyectables y a la administración de inyecciones poco seguras en los entornos sanitarios de determinados países. Se calcula que más de 350.000 personas mueren anualmente por enfermedad hepática relacionada con el VHC. La epidemia de la infección por VHC afecta a todas las regiones geográficas, con importantes diferencias entre países y dentro de un mismo país. Las Regiones del Mediterráneo Oriental y de Europa tienen la prevalencia más alta notificada (OMS, 2017).

En Europa, en el año 2017 se notificaron 31.273 casos de hepatitis C en 29 Estados Miembros de la UE (7,3 casos/100.000 habitantes), de los cuales solo el 3% se clasificó como casos agudos, el 22% como casos crónicos y para el 75% el estado era desconocido. Se describió una mayor incidencia en hombres que en mujeres (ratio 1,6:1), con el mayor número de casos en los grupos etarios de 35-44 y 25-34 años, respectivamente. La vía de transmisión parenteral fue mayoritaria (44%) entre los casos con vía de transmisión conocida. No obstante, se identifican diferencias en la interpretación de la notificación de casos entre países, con criterios variables para discernir entre casos agudos/crónicos. España, en concreto, notificó 189 casos de hepatitis C aguda y 131 casos crónicos en 2017, con una tasa global de 1,9 casos/100.000 habitantes (ECDC, 2019).

HEPATITIS D

El virus delta o virus de la hepatitis D (VHD) es un virus defectivo, esto es, **requiere de la infección por el VHB para poder infectar al huésped**, distinguiéndose 2 fases: coinfección y/o sobreinfección. El VHD es un virión que cuenta con una envuelta lipoproteica formada por el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y una estructura proteica interna donde reside el genoma viral. Se han descrito 8 genotipos del VHD con diferentes propiedades y distribución geográfica. La infección por el genotipo 1, el más prevalente en Europa, está asociada con un peor pronóstico de la enfermedad.

Se estima que un 5% de los pacientes con infección por VHB están coinfectados con el VHD, siendo la infección más frecuente en niños y jóvenes. La **transmisión** es **permucosa** o **percutánea**, frecuentemente intrafamiliar y se favorece con la falta de higiene. Existen zonas endémicas, como países de Europa del Este, mediterráneos y de América Central. En todo caso, en la última década ha descendido notablemente la infección por el VHD al disminuir la población de adictos a drogas por vía parenteral.

HEPATITIS E

A semejanza con el VHA, el virus de la hepatitis E (VHE) se transmite básicamente por **vía oro-fecal**, fundamentalmente a través del consumo de agua o alimentos contaminados. La ingestión de marisco crudo o poco cocido, la transmisión alimentaria por ingestión de productos derivados de animales infectados, la vía parenteral y la transmisión vertical constituyen otras

vías de transmisión de este virus. Pero, a diferencia del VHA, el contagio persona-persona es menos frecuente.

Se han descrito 4 genotipos principales del VHE, de los cuales el 1 y el 2 afectan exclusivamente al hombre, mientras que los genotipos 3 y 4 pueden afectar al hombre y a los animales, muy especialmente al ganado porcino. Desde el punto de vista epidemiológico, las cepas de transmisión fecal-oral del genotipo 1 son características del centro, el sur y el sureste de Asia y de África, aunque también circulan en Cuba y Venezuela. Las del genotipo 2b son africanas y el genotipo 2a se asocia fundamentalmente a México. Por otro lado, las cepas del genotipo 3 son ubicuas y circulan en mamíferos salvajes y domésticos, causando casos esporádicos de hepatitis E aguda entre los seres humanos por transmisión zoonótica o alimentaria. Las cepas del genotipo 4 exhiben propiedades parecidas, aunque su frecuencia es mucho menor fuera del Sudeste Asiático y el Extremo Oriente.

La hepatitis E es una causa frecuente de **brotes epidémicos** en regiones y países en desarrollo, también reconocida como relevante en los países desarrollados. De hecho, es la primera causa de hepatitis aguda e ictericia en el mundo, con unos 20 millones de nuevas infecciones, 3 millones de hepatitis agudas y unas 57.000 muertes cada año. Afecta fundamentalmente a adultos (a hombres más que a mujeres), incrementando el riesgo de aborto en embarazadas, y se ha calificado como endemia en el sureste de Asia, noroeste de África y Méjico.

En Europa, la hepatitis E es mayoritariamente una **zoonosis** en que los principales reservorios son los cerdos y los jabalíes, a partir de cuya carne, inadecuadamente cocinada, se puede contaminar el ser humano. La mayoría de infecciones son adquiridas localmente y asintomáticas. Las personas con mayor riesgo son aquellas expuestas por motivos laborales, como trabajadores de mataderos, trabajadores forestales, cazadores, agricultores o veterinarios.

Algunos autores apuntan a que la seroprevalencia difiere entre países e incluso por regiones dentro del mismo país: por ejemplo, en Francia y Alemania ronda globalmente el 20%, pero en regiones del sur de Francia alcanza el 86% entre donantes de sangre. Los países de Centroeuropa tienen mayores tasas de prevalencia que, por ejemplo, los países nórdicos. No obstante, la hepatitis E no es de declaración obligatoria, y el *Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades* ha alertado de la necesidad de realizar un mayor seguimiento epidemiológico de este tipo de hepatitis.

ASPECTOS CLÍNICOS: MANIFESTACIONES Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico producido por los distintos virus hepatotropos es muy variable, desde formas completamente asintomáticas hasta cuadros graves de hepatitis fulminante. En líneas generales, la infección aguda de hepatitis puede presentarse con síntomas limitados o sin síntomas, o bien puede incluir signos y síntomas como ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), orina oscura, fatiga extrema, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los casos de hepatitis crónica –en especial la hepatitis B y la C– progresan frecuentemente a cirrosis y carcinoma hepatocelular.[2]

HEPATITIS A

Una vez que penetra a través de la mucosa intestinal, el VHA se replica inicialmente en los hepatocitos, a los cuales accede desde la vena porta (también invade otros órganos, como bazo, riñones y ganglios linfáticos); allí madura y pasa a la circulación sistémica por los sinusoides hepáticos, y a la bilis por los canalículos biliares, y con ella hasta el intestino, eliminándose en heces. Tras la fase replicativa inicial, se produce una fase inmunocitopática con destrucción de los hepatocitos (necrosis) por los linfocitos T citotóxicos.

Si bien se desconoce el mecanismo fisiopatogénico exacto, la hepatitis A no causa hepatopatía crónica y rara vez es mortal, pero puede causar síntomas debilitantes y **hepatitis fulminante**, que sí se asocia a una alta mortalidad (0,01-2% de los casos). En la mayoría de casos, tras un periodo de incubación de unas 2 semanas, los síntomas de la hepatitis A tienen carácter moderado y autolimitado, comprendiendo los siguientes: fiebre, malestar, pérdida de apetito, diarrea, náuseas, molestias abdominales, orina colúrica e ictericia (en la mitad de los casos es una hepatitis colestásica). Suele haber una recuperación completa y se genera inmunidad ante futuras infecciones causadas por el VHA.

La proporción de infecciones sintomáticas y la gravedad de la infección aumentan con la edad. Aproximadamente, un 20% de los adultos requiere hospitalización y solo uno de cada mil casos puede derivar en hepatitis fulminante con evolución hacia insuficiencia hepática grave. En niños pequeños (<6 años), más del 90% de los casos son asintomáticos, por lo cual constituyen una fuente silenciosa de infección y juegan un papel importante en la propagación del VHA a otras personas.

Los casos de hepatitis A son clínicamente indistinguibles de otros tipos de hepatitis víricas agudas. Los signos y síntomas clínicos vienen acompañados de **alteraciones bioquímicas** como el aumento de las enzimas de citolisis y colestasis (alanina aminotransferasa –ALT–, aspartato aminotransferasa –AST–, gamma glutamil transpeptidasa –GGT–, bilirrubina y fosfatasa alcalina) y la alteración de la coagulación.

---

[2] Como se ha sugerido previamente, las células del sistema inmune participan en el proceso de reparación de estructuras dañadas en una hepatitis aguda o subaguda (cicatrización de la lesión), pero, si se produce la desregulación del sistema, la consecuencia es la estimulación persistente de procesos profibróticos y proangiogénicos, responsables de las alteraciones estructurales y funcionales hepáticas, con riesgo de degenerar y formar un carcinoma hepatocelular.

El **diagnóstico** se establece mediante la detección en la sangre de anticuerpos IgM e IgG –dirigidos específicamente contra el VHA– o del genoma vírico. Los primeros en aparecer, coincidiendo con la fase sintomática, son los de clase IgM anti-VHA. Los anticuerpos específicos de clase IgG (IgG anti-VHA) aparecen posteriormente, durante la fase de convalecencia, coinciden durante un tiempo con los de clase IgM y persisten en el tiempo confiriendo inmunidad frente al virus**.** Se estima que más del 50% de la población mayor de 40 años presenta anticuerpos de tipo IgG contra el virus.

La detección directa molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR), que detecta el ARN del virus de la hepatitis A, no suele usarse habitualmente con fines diagnósticos, pero permite determinar los diferentes genotipos víricos, importante a la hora de caracterizar brotes epidémicos (Ponce *et al.*, 2016).

HEPATITIS B

El curso clínico de esta hepatitis va a depender esencialmente del resultado de la interacción entre la respuesta inmune y la replicación del VHB. Se pueden establecer 2 situaciones clínicamente bien diferenciadas –la infección aguda y la crónica– cuya identificación correcta es clave para determinar la monitorización y tratamiento adecuado. Muchas de las personas que tienen hepatitis B crónica contrajeron el virus al nacer o durante su primera infancia, situación que aumenta el riesgo de cronificación de la infección.

La **hepatitis B aguda** es generalmente **asintomática** (aunque hay casos sintomáticos[3]) y en el 95% de los casos evoluciona hacia una **resolución espontánea**, con eliminación del virus pero persistencia de anticuerpos en sangre. Sin embargo, en algunos casos la infección persiste y puede hacerse crónica (25-30% de los casos), la cual se caracteriza por la persistencia de HBsAg en suero después de 6 meses del inicio de la infección, valores de ADN-VHB en suero >20.000 U/ml (>105 copias/ml), elevación de enzimas hepáticas de forma persistente o intermitente y biopsia hepática que demuestra actividad necroinflamatoria (**Figura 4**). Con el tiempo, la hepatitis B crónica puede causar problemas graves de salud, que incluyen cirrosis (2-6% de pacientes con infección crónica), cáncer de hígado e insuficiencia hepática.

Se ha descrito que la respuesta inmunitaria innata es poco eficaz, y no es inducida por el virus en la primera fase de la respuesta inmunológica; el VHB no activa los linfocitos T, pero estimula la síntesis de IL-10, que inhibe la respuesta de tipo Th1 mediada por linfocitos T CD8. La respuesta adaptativa específica sí es efectiva frente al VHB: en muchos casos se logra una potente respuesta Th1, orientada y multiespecífica frente a la nucleocápside (*core*), a la ADN-polimerasa y al antígeno de superficie (HBsAg), que resuelve la infección definitivamente y sin apenas síntomas; es decir, no se cronifica y mantiene una memoria inmune de más de 10 años. En algunas ocasiones, la inmunomodulación excesiva provoca una respuesta inflamatoria intensa en el hígado, provocando síntomas de enfermedad aguda que, en la mayoría de los casos, también se resuelven de manera favorable sin necesidad de ayuda terapéutica. Muy

[3] Los síntomas clínicos iniciales más comunes de la hepatitis B son de tipo gripal, amén de la típica ictericia.

pocos casos son los que cursan con el desarrollo de cuadros inflamatorios excesivamente potentes (hepatitis fulminante).

Sin embargo, en algunas personas la respuesta adaptativa es anérgica y no se produce la mencionada respuesta linfocítica de tipo Th1 frente a los antígenos virales, cronificándose la infección. Además, el VHB puede –mediante la proteína transactivadora X (HBxAg)– estimular la síntesis de colágeno y la expresión de genes favorecedores de la fibrosis. También se ha descrito que ese mecanismo es responsable del desarrollo de carcinoma hepático debido al VHB (agente oncogénico por sí mismo), incluso en hígado sano sin cirrosis previamente establecida.

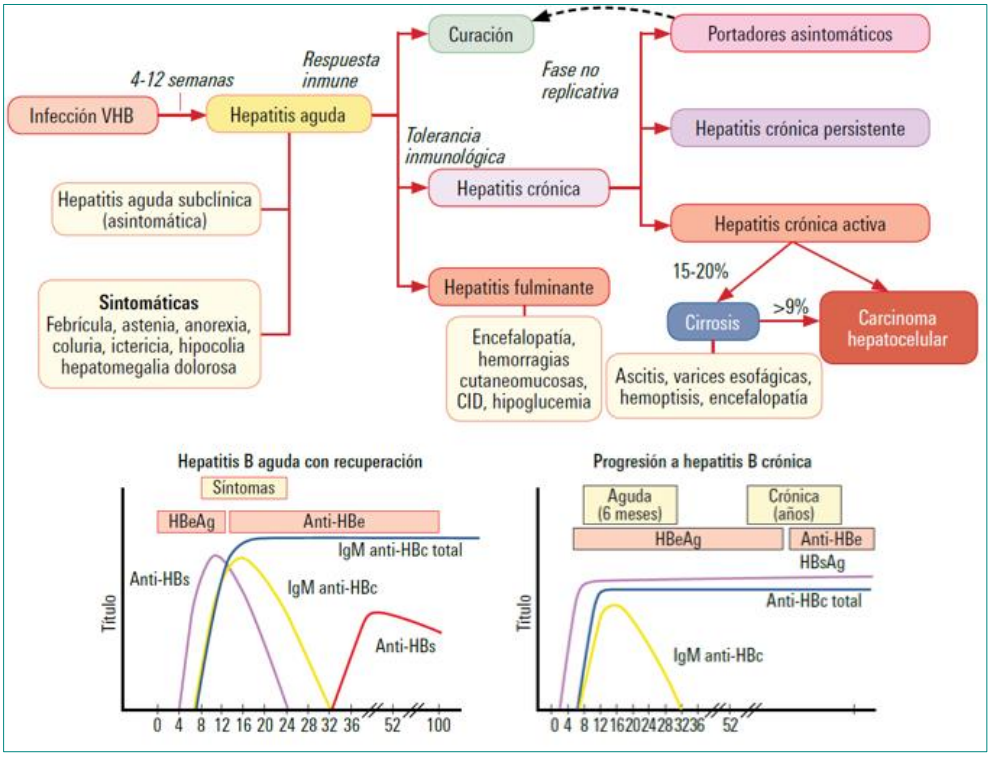

Figura 4. Evolución y manifestaciones clínicas de la hepatitis B. Evolución serológica. CID: coagulación intravascular diseminada.

El VHB es un virus ADN no directamente citopático. Una característica diferencial del mismo es la posible persistencia de su genoma en el hepatocito en forma de **ADN circular covalentemente cerrado** (ADNccc), lo cual explica el hecho de que la enfermedad se mantenga de forma silente, asintomática y sin marcadores de replicación detectables, pero lista para reactivarse si concurren ciertas situaciones clínicas, como la inmunodepresión.

En la **infección crónica** por el VHB se pueden definir 3 **cursos evolutivos**:

- Hepatitis crónica HBeAg positivo: producida por la cepa salvaje del VHB, representa la fase inicial de la infección crónica. Las concentraciones en suero de ADN viral son elevadas.

- Hepatitis crónica HBeAg negativo con presencia o no de anti-HBe: debida a la existencia de virus mutantes en la región del pre-*core* o en el promotor del *core*[4]; las concentraciones séricas de ADN viral suelen ser más bajas y fluctuantes que en el caso anterior.
- Portador inactivo del VHB, caracterizado por: HBeAg negativo y anti-HBe positivo, valores bajos de ADN-VHB, valores normales de ALT de forma persistente y biopsia hepática con actividad necroinflamatoria nula o carente de significado.

Los principales **factores pronósticos** de la hepatitis B crónica son el ADN-VHB basal, la cifra de transaminasas y la cuantificación del HBsAg. Entre ellos, el que tiene más peso es la cantidad de ADN-VHB, que refleja la carga viral.

Con respecto al **diagnóstico**, la interpretación correcta de los marcadores serológicos en conjunto, la presencia en el suero del virión, de alguna de sus proteínas, de los anticuerpos frente a ellas o del ADN viral permite establecer una correlación muy precisa de la historia natural de la enfermedad. En todos los casos la secuencia de aparición de los marcadores es la siguiente: ADN viral, HBsAg, anti-HBc (IgM e IgG), HBeAg, anti-HBe y anti-HBs. Los relacionados con la replicación viral son: ADN-VHB, HBeAg y, de forma indirecta, anti-HBc IgM. El marcador de curación es el anti-HBs y los marcadores anti-HBc IgG y anti-HBe conviene interpretarlos dentro del contexto del paciente.

Las espectaculares **elevaciones de las transaminasas hepáticas** (500 a 2.000 UI/l de AST y ALT) son el signo bioquímico característico de la enfermedad. Aparecen valores altos al principio de la fase prodrómica, son máximos antes de que aparezca o se intensifique la ictericia y caen lentamente durante la fase de recuperación (Cuéllar, 2012).

HEPATITIS C

El VHC causa infección aguda y crónica. Por lo general, **la infección aguda es asintomática**[5] y muy raramente se asocia a una enfermedad fulminante potencialmente mortal (1-2%). Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de 6 meses sin necesidad de tratamiento. Se han descrito casos de una rápida progresión con fallo hepático en 1-2 años, pero lo más frecuente es que estos pacientes tengan un curso insidiosamente progresivo.

De hecho, el restante 55-85% de las personas desarrollará **infección crónica** (algunos autores hablan de una media del 80% de los casos). La historia natural de la hepatitis C crónica varía mucho, así como el pronóstico de la misma, pero la remisión espontánea en esos pacientes es extremadamente rara. La mayoría de pacientes se mantiene –incluso durante décadas– en

[4] El VHB tiene una elevada capacidad para mutar de forma espontánea. Concretamente, la mutación de la región pre-*core* del gen que codifica la nucleocápsida detiene la síntesis de HbeAg. Es importante tener en cuenta que los pacientes infectados con cepas mutantes de VHB HbeAg-negativos o con mutantes pre-*core* representan un 7-30% de todas las infecciones, siendo particularmente frecuentes en el sur de Europa.

[5] Al no presentar síntomas de forma mayoritaria –por lo cual se la conoce como la "*enfermedad silenciosa*"–, pasa desapercibida y está infradiagnosticada e infratratada. Por ello, el virus VHC puede destruir lenta y progresivamente las células hepáticas, llegando, en algunos casos y con el transcurso de los años, a producir cirrosis o cáncer hepático.

fase de hepatopatía crónica compensada con curso asintomático, pero el 20-30% desarrollará **cirrosis hepática** (caracterizada por fibrosis tisular y nódulos de regeneración) en un plazo de 20 años. De hecho, la hepatitis crónica por VHC es, junto a la hepatitis B crónica, la principal causa de cirrosis hepática y de trasplante hepático, y se estima que provocan el 57% de todos los casos de cirrosis y el 78% de los de cáncer hepático primario (que se desarrolla, de media, a los 30 años del inicio de la infección).

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. Como factores que determinan la gravedad de la hepatitis C crónica, se han descrito el consumo excesivo de alcohol, la coinfección con otros virus, la edad avanzada, la existencia de inmunodeficiencias y el genotipo 1b, que es el más frecuente en nuestro medio.

Según se ha sugerido, las mayores **complicaciones** de la infección por el VHC son la cirrosis con descompensación hidrópica (con retención de líquidos), varices esofágicas (por hipertensión portal), hemorragias y encefalopatía hepática, y el carcinoma hepatocelular. Las manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad, menos comunes (~20% de los casos), son de carácter autoinmune, como la tiroiditis, la crioglobulinemia mixta, la artritis o la glomerulonefritis.

El **diagnóstico** suele dirigirse por una sospecha en base a una historia clínica completa y el examen físico del paciente; suele diagnosticarse de forma fortuita en reconocimientos médicos, donaciones de sangre o en el diagnóstico de otras patologías. Es necesario realizar una analítica general que incluya niveles de transaminasas séricas, bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina, marcadores de función renal, un panel lipídico, marcadores de función tiroidea y recuentos completos de células sanguíneas. También se deben evaluar marcadores serológicos frente a otros virus hepatotropos y frente al VIH. Generalmente, se recomienda una biopsia hepática para conocer la posible presencia de fibrosis y su grado, si bien ésta está siendo sustituida por la elastografía (técnica menos cruenta).

Las técnicas indirectas de **detección de anticuerpos anti-VHC**, como el ELISA, constituyen la primera línea diagnóstica y son indicativas de infección activa o pasada, mientras que las técnicas directas de demostración de viremia (ARN viral o antígenos), como la PCR, indican infección activa (**Figura 5**). Adicionalmente, se deben determinar los parámetros ARN viral, genotipo del VHC y polimorfismos del VHC basales para decidir el régimen terapéutico a utilizar y para monitorizar la respuesta al tratamiento.

La detección de anticuerpos anti-VHC puede ser difícil o de limitada utilidad en casos de infección muy reciente (por el periodo de ventana), en recién nacidos de madres infectadas y en algunos pacientes inmunodeprimidos (infectados por el VIH, receptores de trasplantes o pacientes en hemodiálisis con una respuesta humoral reducida). En esos casos, para descartar la infección, está indicada la utilización de técnicas moleculares para la detección del ARN viral, como la PCR, que es el método diagnóstico más sensible y precoz, puesto que puede ser positivo incluso durante el periodo de incubación (de 6 a 8 semanas). En el 5-10% de los casos puede

detectarse una curación espontánea, con negativización mantenida del ARN-VHC y cifras normales de transaminasas.

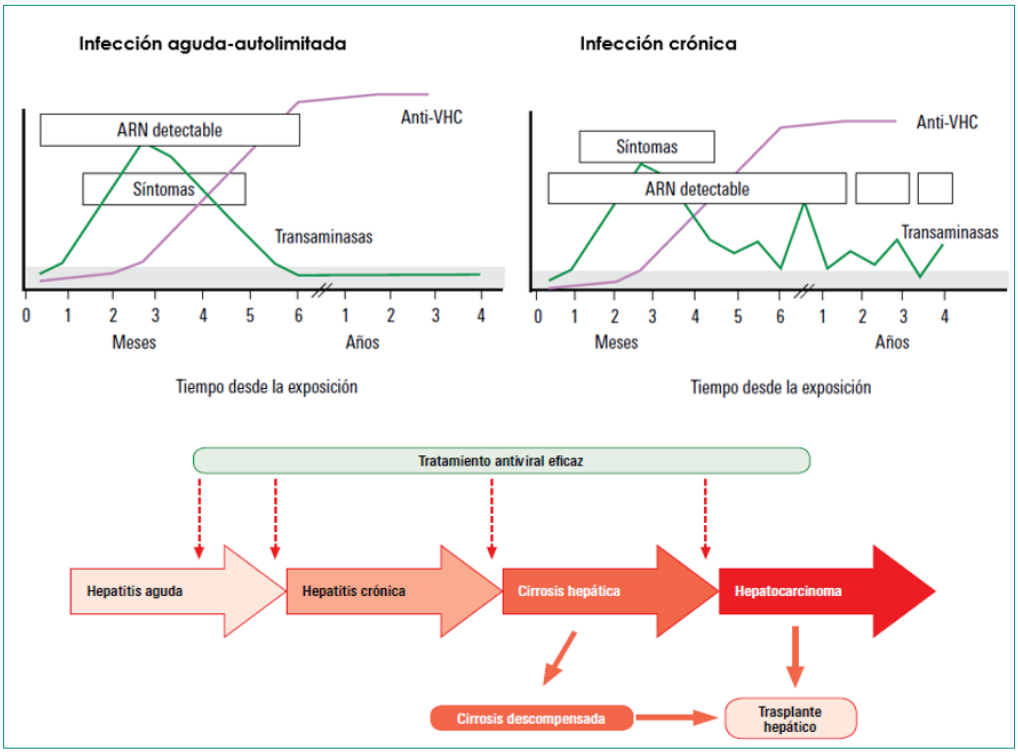

Figura 5. Marcadores analíticos en la infección por VHC e historia natural de la patología. El tratamiento puede bloquear la evolución de la enfermedad a distintos niveles.

El nivel de transaminasas no se correlaciona con la actividad histológica de la enfermedad. Ocasionalmente, dichos niveles pueden ser normales durante periodos de tiempo prolongado (fenómeno "yo-yo") y el paciente presentar viremia alta e inflamación activa en la biopsia (Ponce *et al.*, 2016).

HEPATITIS D

La infección por VHD puede presentarse en el curso de una infección aguda o crónica por el VHB, con el que comparte un periodo medio de incubación de 4-12 semanas. Si la infección por el VHD y el VHB es simultánea (**coinfección**), la clínica es indistinguible de la hepatitis B. El porcentaje de pacientes que cronifican en la coinfección es similar al de los pacientes que cronifican en la monoinfección por VHB. En este caso, más del 95% de las ocasiones evoluciona hacia la curación. Sin embargo, si se trata de una **sobreinfección** por el VHD en pacientes ya infectados por VHB (positivos para HBsAg), puede presentarse clínicamente como una hepatitis aguda o como un empeoramiento de la hepatitis B crónica ya existente, que puede llegar a ser muy grave. La infección crónica por VHD es más grave que la infección crónica exclusivamente debida a VHB, siendo el riesgo de evolución a cirrosis en 5 años de hasta el 50%.

El **diagnóstico** microbiológico del VHD se basa en la detección y/o cuantificación de antígenos, anticuerpos y del genoma del virus, siendo necesario detectar marcadores serológicos del VHB para realizar una caracterización precisa de la infección por VHD. Los primeros anticuerpos se elevan a las pocas semanas de la infección y, aunque la IgM desaparece pronto en las formas autolimitadas y en las formas agudas, puede ser muy perdurable en las formas crónicas, especialmente en las sobreinfecciones. Una buena forma de diferenciar las sobreinfecciones de las coinfecciones es que, en este último caso, coexisten la IgM anti-VHD con la IgM anti-HBc.

Los marcadores moleculares en la infección por VHD están basados en la detección y caracterización del ARN del VHD. Su carga viral no se correlaciona con ningún marcador clínico de actividad o estado de la enfermedad hepática. No obstante, la disminución del ARN del VHD y del título de HBsAg durante el tratamiento puede indicar el éxito terapéutico.

HEPATITIS E

En general, y de forma similar a la hepatitis A, se trata de una **infección autolimitada** (en su caso, con clínica leve) que se resuelve en 4-6 semanas y que presenta una baja mortalidad (0,2-0,3%), aunque puede llegar a ser **especialmente grave en mujeres embarazadas**, en quienes la tasa de mortalidad está entre el 20 y el 30% por fallo hepático fulminante. La infección sintomática se da principalmente en adultos jóvenes de 15 a 40 años. Además, se ha planteado que podría cronificarse en pacientes inmunocomprometidos, en quienes podría incluso desembocar en cirrosis. No suele asociarse a un incremento del riesgo de cáncer hepático.

Los casos de hepatitis E no se pueden distinguir clínicamente de otros tipos de hepatitis víricas agudas. Los signos y síntomas característicos son ictericia, anorexia, hepatomegalia con dolor a la palpación, dolor abdominal, náuseas y vómitos, y fiebre. Algunos casos notificados relacionan la infección por VHE con síndromes neurológicos.

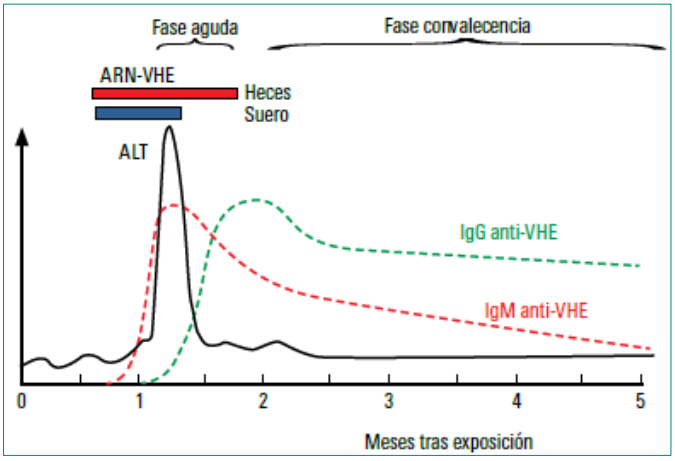

Figura 6. Marcadores serológicos del VHE. ALT: alanina aminotransferasa.

Ante la inespecificidad de su clínica, el diagnóstico de la infección por el VHE suele basarse en la detección en la sangre de anticuerpos IgM e IgG específicos contra este virus. La detección de anticuerpos de clase IgM tiene utilidad diagnóstica en la infección aguda, mientras que la presencia de IgG como único marcador indica infección pasada por el VHE (**Figura 6**). La detección de ARN del VHE en sangre o heces mediante la técnica RT-PCR indica infección activa.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

HEPATITIS A

Hasta la fecha, **no hay ningún tratamiento específico** para la hepatitis A. Los síntomas suelen remitir lentamente, a lo largo de varias semanas o meses, por lo que únicamente en algunas situaciones (pacientes gravemente enfermos) son necesarias medidas de soporte hasta la resolución de la fase sintomática. Solo en los casos más agudos los pacientes deberán ser hospitalizados para asegurar tratamiento sintomático, equilibrio nutricional y descanso. Obviamente, deben retirarse todos los medicamentos hepatotóxicos (como el paracetamol y algunos antieméticos) y, en particular, el alcohol; tal restricción se aconseja mantenerla incluso tras superar la enfermedad.

Con relación a la prevención de la hepatitis A, las medidas más eficaces son la mejora del saneamiento, la higiene de los alimentos y la **vacunación**. Se dispone de dos vacunas específicas a base de virus enteros inactivados (Vaqta® y Havrix®), de administración intramuscular. Las recomendaciones para la vacunación se centran en las personas con mayor riesgo, como viajeros a países en los que el virus es endémico, hombres que tienen relaciones homosexuales o personas con hepatopatía crónica (debido a su mayor riesgo de complicaciones graves). Para asegurar la protección a largo plazo (~20 años) se recomienda administrar una dosis de recuerdo preferiblemente entre los 6 y 12 meses después de la dosis primaria de vacuna. Al cabo de un mes tras la primera dosis, casi el 100% de personas habrá desarrollado niveles protectores de anticuerpos.

No obstante, durante mucho tiempo, la administración de inmunoglobulinas anti-VHA (Beriglobina P®) ha constituido la medida habitual de prevención en niños y adultos que no han recibido ninguna dosis de vacuna y conviven con pacientes infectados, pero actualmente ha sido sustituida por la vacuna, por su mayor eficacia y duración de la protección.

HEPATITIS B

En la hepatitis B crónica, el objetivo ideal del tratamiento sería erradicar la infección viral para evitar su progresión a cirrosis y controlar que ésta no se descompense o que aparezca un hepatocarcinoma. Sin embargo, un **objetivo** más realista es **lograr una supresión de la replicación viral** lo más intensa y duradera posible (idealmente por debajo del límite más bajo de detección) que suponga una mejoría clínica e histológica del paciente y se traduzcan en aumentos de la supervivencia en pacientes con enfermedad descompensada.

El **tratamiento precoz** es fundamental para evitar la progresión a enfermedad crónica; estudios previos han demostrado que la supervivencia libre de cirrosis y cáncer hepático era mayor cuanto antes se negativizaba la carga de ADN viral (Marcellin *et al.*, 2010). La eliminación del VHB con la desaparición del HBsAg y la aparición de su anticuerpo protector (anti-HBs) solo se consigue en menos del 10% de los pacientes con los tratamientos actuales.

En los casos de hepatitis B aguda que puedan ser sintomáticos, el objetivo debe ser preservar el bienestar y asegurar un equilibrio nutricional adecuado del paciente, con reposición de líquidos posiblemente perdidos en exceso por los vómitos y la diarrea.

Por su parte, la **hepatitis B crónica** se aborda con tratamiento farmacológico, si bien hasta este momento **no se dispone de ningún fármaco definitivamente erradicador** del virus en todos los pacientes. Para la elección del fármaco, se considera la eficacia y el riesgo de desarrollar resistencias, las cuales se acompañan de una reactivación del ADN viral; también se debe considerar el perfil de seguridad del fármaco a largo plazo, la forma de administración y el coste del tratamiento. Por su mayor potencia y baja tasa de resistencias, los tratamientos de elección en primera línea incluyen uno de estos tres fármacos: interferón α pegilado (Peg-IFN), entecavir o tenofovir.

Fármacos anti-VHB

Desde la década de los años 90, se ha empleado **interferón alfa** en sus diferentes formas, 2a (Roferon®*)* y 2b (IntronA®*)*, con periodos de tratamiento de 3 a 6 meses. A partir de 2004, comenzó a utilizarse la forma pegilada[6] o **peginterferón alfa 2a** (Pegasys®), que es más eficaz que el interferón convencional –al que ha desplazado en la práctica– y facilita la adherencia al tratamiento por tratarse de una dosis subcutánea a la semana (periodo máximo de 48 semanas). No obstante, tiene efectos adversos que limitan la dosis y condicionan el abandono del tratamiento (síntomas gripales, efectos adversos gastrointestinales, anorexia, cefalea, etc.), estando contraindicado en casos de enfermedad neurológica o psiquiátrica graves, enfermedad autoinmune, citopenias y cirrosis.

El mecanismo de acción general de los interferones se basa en la estimulación del sistema inmunitario para que éste elimine las células hepáticas infectadas. Aunque muchos pacientes experimentan recaídas cuando se suspende el fármaco, un 35-40% tiene un cese permanente de la actividad inflamatoria a largo plazo, acompañado por el desarrollo de anticuerpos y desaparición del ADN viral del suero. La respuesta –muy variable según el perfil del paciente– es más probable en los pacientes no cirróticos cuya enfermedad es de duración relativamente corta, y es más intensa en aquellos positivos para anti-HBeAg (es decir, con HBeAg negativo). Hay datos epidemiológicos que demuestran que el empleo de interferón prolonga la vida de los pacientes en una media de tres años.

Por otro lado, la dependencia que tiene el VHB de la actividad de una *retrotranscriptasa* (transcriptasa inversa) para replicarse a través de un ARN intermediario deriva del hecho de que este ARN es transcrito a un ADN de cadena simple que sirve como modelo para la síntesis de cadenas más complejas. Esto motivó la hipótesis sobre la que se apoya la utilización de los fármacos **inhibidores de la transcriptasa inversa** (INTI) empleados convencionalmente en el

[6] La *pegilación* consiste en incorporar a la molécula peptídica de interferón una o varias cadenas poliméricas de etilenglicol (polietilenglicol o PEG, de donde deriva el término pegilación); estando formada la mayor parte del peginterferón por especies monopegiladas. La pegilación incrementa notablemente la semivida plasmática y, con ello, permite reducir la frecuencia de administración. Los peginterferones tienen la capacidad de *despegilarse* a interferón libre; en cualquier caso, la actividad biológica de los interferones pegilados es cualitativamente similar pero más débil que la del correspondiente interferón libre.

tratamiento de la infección por VIH (Fernández-Moriano, 2018), bien sea análogos de nucleósidos (lamivudina, entacavir o telvibudina) o de nucleótidos (adefovir o tenofovir). Todos ellos, de administración oral, reducen la progresión de la infección crónica por VHB mediante la interferencia con la replicación viral, provocando la inhibición competitiva de la síntesis de la cadena de ADN a partir del ARN viral, tras incorporarse el fármaco al ADN viral en formación y actuando como terminadores de cadena.

En este sentido, la **lamivudina** (Zeffix®, EFG) fue el primer INTI aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Ha demostrado ser uno de los fármacos más potentes, con interesantes resultados de seguridad y eficacia clínicas, pero presenta una elevada tasa de resistencias: la tasa anual de aparición de cepas mutantes a lamivudina es superior al 20% y en torno al 70% de los pacientes se ven afectados a los 5 años. Suele administrarse a una dosis de 100 mg/día, pero no se considera de primera línea.

Entecavir (Baraclude®, EFG) es otro análogo de nucleósido estructuralmente relacionado con la guanosina que, una vez en el interior celular, es transformado en trifosfato de entecavir. Este metabolito compite con la base nucleica desoxiguanosina-trifosfato (dGTP), inhibiendo la ADN polimerasa viral en tres fases importantes: cebado del enzima, transcripción inversa de la hélice negativa ADN a partir del ARN mensajero pregenómico y síntesis de la hélice positiva del ADN viral. A dosis de 0,5 mg/día se considera como fármaco de primera línea por su potencia y baja inducción de resistencias.

Telbivudina (Sebivo®) es un agente antiviral de tipo nucleosídico análogo de la timidina, que también requiere un proceso previo de fosforilación por las cinasas celulares, dando lugar al correspondiente 5'-trifosfato que inhibe la transcriptasa inversa viral, con un mínimo efecto sobre las ADN polimerasas nucleares y mitocondriales. Es inactivo frente al VIH, pero a la dosis de 600 mg/día tiene mayor eficacia y potencia frente al VHB que lamivudina (y que adefovir). No obstante, por el mayor riesgo de mutaciones de resistencia (se han descrito cepas mutantes con resistencia cruzada a lamivudina y telvibudina y a adefovir y telvibudina) y la posible aparición de miopatía como efecto adverso, no se considera de primera línea.

Entre los INTI análogos de nucleótidos, **adefovir** (Hepsera®) es otro antiviral de similares características a lamivudina, también indicado –a la dosis de 10 mg/día– en el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos. El fármaco se administra como profármaco (adefovir pivoxil) con el fin de garantizar su adecuada absorción oral. Actúa sobre cualquier subtipo de la enfermedad (HbeAg-positivos o negativos, enfermedad hepática compensada o no) o de los virus (cepas salvajes o mutantes resistentes a lamivudina), con una potencia inferior y mayor tasa de resistencias que entecavir y tenofovir; también presenta un cierto nivel de eficacia en pacientes con VHB resistente a lamivudina. Por su elevado riesgo de nefrotoxicidad, no se considera fármaco de primera línea.

Por último, se ha descrito que la administración de **tenofovir** (300 mg/día) durante 5 años aumenta la respuesta virológica, la seroconversión a anti-HBe y la pérdida de HBsAg, consiguiendo también la reversión de la fibrosis hepática, sin que se hayan detectado resistencias. Ocasionalmente altera la función renal, pero tiene un perfil de seguridad mejor que

otros INTI, pues no tiene afinidad por el ADN mitocondrial, que se ha relacionado con reacciones adversas de otros fármacos de este grupo (como lipodistrofia, acidosis láctica, esteatosis hepática o neuropatía periférica).

El **tenofovir disoproxilo** fumarato (Viread®, EFG) es un profármaco de tenofovir que acorta el proceso de fosforilación intracelular, facilita su paso a través de membranas celulares y ha demostrado eficacia clínicamente significativa frente a la carga viral, con respuesta virológica sostenida entre 92-100% tras 3-4 años de tratamiento y sin la emergencia de resistencias. De más moderno desarrollo clínico es su formulación como **tenofovir alafenamida**, que requiere dosis menores (25 mg/día vs. 245-300 mg/día) porque se concentra selectivamente como fármaco activo (tenofovir difosfato) en las células diana, y ha demostrado no-inferioridad respecto a tenofovir disoproxilo en tratamiento combinado tras 2 años de seguimiento, con menor riesgo de nefrotoxicidad y afectación de la densidad mineral ósea, por lo que es preferible en pacientes con alteración renal u osteopenia. Además, no se han detectado resistencias virales frente a tenofovir alafenamida (Seto *et al.*, 2018).

Estrategias de tratamiento

En base a la evidencia más actualizada, las *Recomendaciones de Práctica Clínica* de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, 2017) establecen que la **administración a largo plazo de un INTI potente** y con una alta barrera a las resistencias es la práctica de elección independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática. Los regímenes preferidos en primera línea en pacientes no tratados previamente son las **monoterapias con entecavir**, **tenofovir disoproxilo fumarato** o **tenofovir alafenamida**. Lamivudina, adefovir, o telbivudina no son actualmente de elección para el tratamiento de la hepatitis B crónica (**Figura 7**).

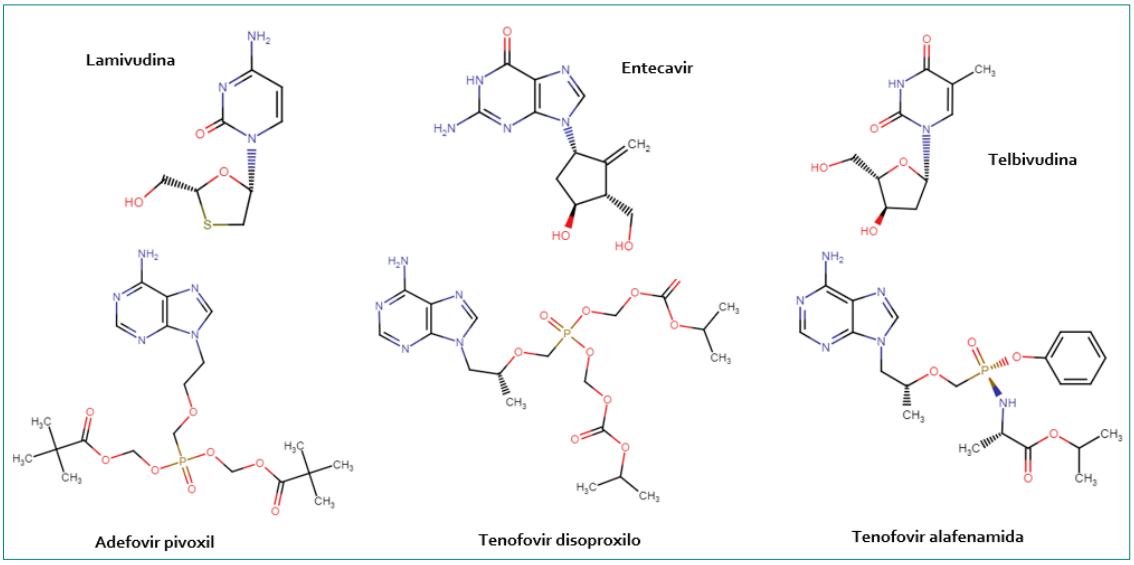

Figura 7. Estructuras químicas de los fármacos inhibidores de la retrotranscriptasa del virus de la hepatitis B.

Se recomienda que todos los pacientes en tratamiento con INTI sean monitorizados para evaluar funcionalidad hepática (por ejemplo, mediante los niveles séricos de ALT) y la carga de ADN viral cada 3-4 meses durante el primer año y cada 6-12 meses posteriormente. Además, en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad renal también se debería monitorizar periódicamente su funcionalidad renal mediante pruebas de estimación de la tasa de filtración glomerular y los niveles de potasio sérico. Los pacientes en tratamiento con tenofovir disoproxilo con riesgo de patología renal u ósea deberían cambiar su tratamiento a entecavir o tenofovir alafenamida, dependiendo de si han recibido tratamiento previo con lamivudina.

A pesar de la prevención de aparición de resistencias que se busca con la utilización de los INTI de alta barrera genética, si se detectara fracaso terapéutico con *rebote virológico* (el principal inconveniente de los tratamientos prolongados, a pesar de una buena adherencia), el tratamiento debe ser readaptado inmediatamente[7]. Teniendo en consideración este riesgo, se planteó que la combinación de dos fármacos INTI podría aportar ventajas frente a la monoterapia. A día de hoy, la **terapia de combinación no se recomienda** como norma general porque no hay estudios controlados que avalen su mejor perfil beneficio-riesgo.

El tratamiento con peginterferón-α se puede considerar como primera elección en monoterapia en pacientes con hepatitis B crónica (con positividad o negatividad para HBeAg) que sea leve o moderada. La duración del tratamiento por un periodo superior a 48 semanas podría ser beneficioso en pacientes con negatividad para HBeAg. Durante el periodo de tratamiento, se debe monitorizar el contaje de células sanguíneas, transaminasas hepáticas, carga de ADN viral y niveles de HBsAg (y, en casos positivos, también de anti-HBe) como predictores de la respuesta a peginterferón. No obstante, los pacientes respondedores con peginterferón tienen alto riesgo de recaídas, por lo que también se debe realizar un seguimiento a largo plazo tras finalizar el tratamiento.

El tratamiento frente a la hepatitis B crónica (**Tabla 2**) está especialmente indicado en pacientes con cargas virales definidas por un ADN viral >2.000 UI/ml, transaminasas elevadas (ALT por encima del límite normal) y/o con afectación moderada del tejido hepático (fibrosis o necroinflamación). Si la carga viral es superior a 20.000 UI/ml y los niveles de ALT duplican el límite normal, los pacientes deben iniciar tratamiento inmediatamente, con independencia del grado de fibrosis, ya que son los que tienen más posibilidades de que la enfermedad progrese a fases más avanzadas. Igualmente, los pacientes con cirrosis –descompensada o no– deben ser siempre tratados, con independencia de los niveles de ADN viral y de transaminasas. En casos de hepatitis crónica estable HBeAg positiva (con niveles normales de ALT y altos de ADN viral), los pacientes pueden ser tratados a partir de los 30 años con independencia de la severidad de las lesiones histológicas.

[7] Por lo general, se deberá añadir otro fármaco o sustituirlo por uno que no tenga resistencia cruzada con el que toma el paciente. Normalmente, la sustitución o adición del fármaco se hace cambiando de grupo; si el paciente tomaba un INTI análogo de nucleósido, se cambia por un análogo de nucleótido, y viceversa. Para mayor información sobre el manejo terapéutico de resistencias del VHB, se recomienda consultar las *Recomendaciones de Práctica Clínica* de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, 2017).

TABLA 2. Principales características de las estrategias terapéuticas en hepatitis B crónica.

Característica	Peginterferón α	Entecavir, tenofovir disoproxilo y tenofovir alafenamida
Vía de administración	Inyección subcutánea	Oral
Duración de tratamiento	48 semanas	A largo plazo hasta negatividad para HBsAg (en algunos casos se puede detener tras varios años)
Tolerabilidad	Baja	Alta
Seguridad a largo plazo	Persistencia excepcional de efectos adversos (psiquiátricos, neurológicos, endocrinos)	Probablemente sin problemas de toxicidad (incertidumbre sobre efectos renales y óseos)
Contraindicaciones	Muchas: enfermedad descompensada (cirrosis), comorbilidades, etc.	Ninguna (ajuste posológico según tasa de filtración glomerular)
Objetivo de la estrategia	Inducción de control inmunitario a largo plazo con tratamiento de duración limitada	Detención de la inflamación y de la progresión de la enfermedad por inhibición de la replicación viral
Nivel de supresión viral	Moderada y variable, dependiendo de las características basales de los pacientes	Elevado en todos los pacientes (reducción más lenta al principio del tratamiento)
Riesgo de recurrencia	Bajo en casos de respuesta virológica sostenida tras 6-12 meses de tratamiento	Moderada si se consolida el tratamiento (con seroconversión para HBeAg) Elevado en casos de negatividad para HBeAg
Recomendaciones para una interrupción precoz	Sí	No
Riesgo de resistencias	No	De escaso a nulo

Se estima que el 20-30% de las personas con infección por el VHB podrían beneficiarse del tratamiento. Sin embargo, los fármacos activos contra el VHB no están disponibles en muchas zonas geográficas o no son muy utilizados por las personas infectadas. En la actualidad, las recomendaciones de agentes antirretrovirales que se siguen para el tratamiento de la infección por VIH no suprimen adecuadamente el VHB, lo cual emerge como una gran preocupación para el 10% de las personas infectadas por el VIH en África que están co-infectados con VHB.

Algunos autores han planteado que una cura de la infección crónica por VHB podría no ser factible, pues el virus integra su ADN en el genoma del hospedador y muchos pacientes que han superado una infección aguda presentan el citado ADNccc, pudiendo reactivarse el virus en situaciones de inmunosupresión. A pesar de ello, actualmente se están evaluando en fases clínicas **nuevas opciones terapéuticas** que puedan combatir la aparición de resistencias: a) antivirales de acción directa, basados en la inhibición de la entrada del VHB en el hepatocito, la modulación del ensamblaje de la nucleocápsida viral o el silenciamiento del ARN viral, entre otros mecanismos; y b) agentes inmunoterapéuticos que restauren las respuestas inmunitarias específicas, por ejemplo, mediante el agonismo del receptor *Toll-like 7*, la estimulación de la respuesta a interferón o la vacunación terapéutica (Alonso *et al.*, 2017; Emery *et al.*, 2017).

Entre los ejemplos con resultados más prometedores, *myrcludex-B* es un lipopéptido sintético derivado del dominio pre-S1 de la proteína de la envuelta del VHB que inhibe la entrada del virus al hepatocito por competición con su receptor celular (el *NTCP* o polipéptido cotransportador de taurocolato sódico). Tras evidenciar una buena tolerabilidad en voluntarios sanos, este compuesto ha alcanzado la fase 2 de ensayos clínicos, donde se ha demostrado que el 75% de los pacientes alcanza –con una administración subcutánea al día– una reducción

significativa de los niveles séricos de ADN viral. Adicionalmente, *myrcludex-B* ha mostrado un efecto significativo frente al VHD en pacientes coinfectados y una eficacia antiviral sinérgica con peg-IFN α-2a. Se ha postulado que su combinación con INTI podría acelerar la eliminación de células infectadas y prevenir la formación de ADNccc (Rizzeto *et al.*, 2016).

Por otro lado, *ARC-520* es una combinación de un RNA de interferencia de cadena corta (siRNA) conjugado con colesterol y un péptido similar a melitina conjugado con N-acetilgalactosamina. Con un tropismo específico hacia el hepatocito, está diseñado para dirigirse específicamente contra las secuencias conservadas del ARN viral. Los datos de un estudio de fase 2a han confirmado su tolerabilidad y eficacia cuando se administra por vía intravenosa, demostrando una reducción significativa dosis-dependiente de los niveles séricos de HBsAg que se prolonga hasta casi 2 meses en pacientes con hepatitis B crónica. Asociado a entecavir, es capaz de suprimir notablemente y de forma rápida la expresión del ADN viral tanto en pacientes positivos como negativos para HBeAg, alcanzando en algunos pacientes *naïve* niveles por debajo del límite de cuantificación. La reducción en la expresión de los genes virales podría promover una restauración de la respuesta inmunitaria del hospedador. El ARC-520 ha demostrado incluso capacidad para inhibir el ARNm derivado del ADNccc (Wooddell *et al.*, 2017).

Prevención de la hepatitis B

A este respecto, cabe destacar que se dispone de una vacuna muy eficaz y segura frente a la infección por VHB y, por consiguiente, la profilaxis es la mejor forma de actuación en salud pública, mediante la administración programada de una **vacuna antihepatitis B**. En España, están comercializadas tres vacunas monovalentes a base de antígeno purificado de superficie del VHB con distintos adyuvantes –Engerix B®, Fendrix® y HBVaxpro®–, una vacuna bivalente en combinación con antígenos de superficie de VHA –Twinrix®– y otras tres vacunas multicomponente –Hexyon®, Infanrix Hexa®, Vaxelis®– en que el antígeno purificado de superficie del VHB se combina con toxoide diftérico, toxoide tetánico, antígenos de *Bordetella pertussis*, virus de la polio inactivados y polisacárido de *Haemophilus influenzae* b.

Estas vacunas son capaces de inducir la producción de anticuerpos frente al HBsAg (anticuerpos anti-HBs), alcanzando titulaciones elevadas. En este sentido, un título de anticuerpos anti-HBs por encima de 10 UI/l se correlaciona con protección frente a la infección por VHB. Con las pautas posológicas adecuadas, se ha demostrado una eficacia preventiva del 95-100% en neonatos, niños y adultos en riesgo.

Actualmente, el *Calendario Común de Vacunación a lo largo de la vida*[8] vigente en 2019 en España, ratificado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, recomienda la vacunación frente al VHB con una pauta de 4 dosis desde el nacimiento: a los 0, 2, 4 y 11 meses de vida. Se pueden administrar solo 3 dosis (2, 4 y 11 meses) siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijos/as de madres portadores de AgHBs en las primeras 24 horas de vida junto con administración de

[8] Disponible en: www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf

inmunoglobulina anti-VHB. En personas no vacunadas con anterioridad, se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses en el periodo de los 15 a 18 años de vida.

Por otro lado, habida cuenta de que las vías de transmisión sexual y parenteral (además de la perinatal) son también posibles para el VHB, las medidas encaminadas a evitar las prácticas de riesgo contribuirán eficazmente a la prevención. Algunos ejemplos de éstas podrían ser: un mayor control microbiológico sobre los hemoderivados y los procedimientos quirúrgicos, la reducción del consumo de drogas inyectables y la seguridad en las prácticas sexuales (por ejemplo, con el uso del preservativo).

Además, para pacientes no vacunados –o con vacunación incompleta (con nivel de anticuerpos <10 mUI/ml) o desconocida– expuestos a un potencial contagio existe un **suero específico antihepatitis B** (Hepatect®, Igantibe®, Niuliva® y Zutecta®) con un contenido elevado de anticuerpos –principalmente inmunoglobulina G (IgG)– frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). No obstante, la inmunización pasiva de personas con riesgo elevado de infección debe simultanearse con la vacunación y, en algunos casos, por el riesgo de contagio y desarrollo a largo plazo de cirrosis y carcinoma hepático, se recomienda también el tratamiento farmacológico activo.

La **profilaxis posexposición** con los fármacos previamente citados debe considerarse en circunstancias de exposición parenteral (pinchazo accidental por aguja), contacto directo por membrana mucosa (salpicadura accidental) o por ingestión oral accidental de materiales positivos para antígenos del VHB –tales como plasma, suero o sangre–, si se produce exposición sexual con una persona positiva y en niños <12 meses de edad si la madre o contacto primario presenta una infección aguda por VHB. Algunos medicamentos también se indican para la prevención de la reinfección por VHB después de trasplante hepático motivado por una insuficiencia hepática previa por hepatitis B, en pacientes sin replicación vírica activa pre-trasplante, o para pacientes en hemodiálisis (hasta que puedan vacunarse).

HEPATITIS C

La hepatitis C es considerada como una **enfermedad curable**, aunque por problemas de acceso a los avances del tratamiento, para muchas personas afectadas en determinadas áreas esto no es una realidad. *A priori*, todo paciente no tratado es candidato a recibir el **tratamiento**, que debe ser **individualizado** según las características del mismo (gravedad de la hepatopatía, riesgo de efectos secundarios, comorbilidades, probabilidad de respuesta, etc.).

El tratamiento antiviral tiene como **objetivo** el de **conseguir una respuesta viral sostenida** (RVS), definida como un nivel indetectable de ARN viral por un ensayo sensible (<15 UI/ml) a las 12 o las 24 semanas tras finalizar el tratamiento, que es equivalente a **curación** y que cambia de forma radical la historia natural de la hepatitis C crónica. La progresión de la fibrosis se detiene, revirtiéndose en muchos casos, y se reducen las complicaciones hepáticas, disminuyendo así su morbimortalidad.

Fármacos anti-VHC

Hasta hace 10-12 años únicamente se disponía de 2 fármacos y el tratamiento farmacológico se basaba en la administración subcutánea de **interferón alfa,** generalmente como peginterferón alfa, y de **ribavirina** oral (Copegus®, Rebetol®, EFG), que combinados en determinadas dosis y duración (24-72 semanas) se asociaban con un perfil notable de efectos adversos y respuestas virales no demasiado satisfactorias. Podían conseguir la curación en torno al 50% de pacientes infectados con genotipos 1 y 4, alcanzando el 80% en genotipos 2 y 3 (Webster *et al.*, 2015).

El avance en el conocimiento del ciclo vital del VHC y de las características estructurales de las proteínas de este virus ha estimulado y facilitado el desarrollo de nuevos agentes **antivirales de acción directa** (AAD) (**Figura 8**).

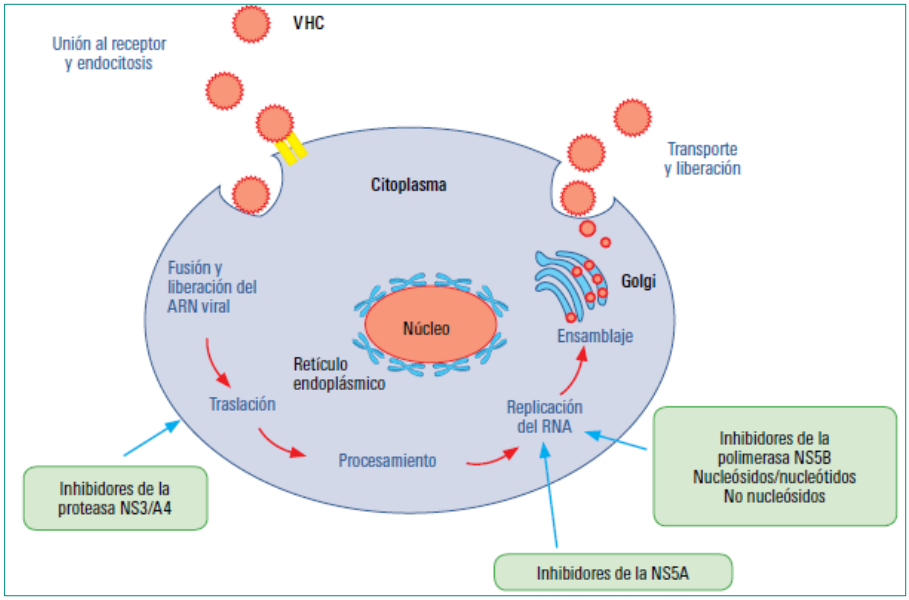

Figura 8. Ciclo vital del virus de la hepatitis C (VHC) y dianas antivirales. El VHC se replica a una velocidad muy elevada en el citoplasma de los hepatocitos durante un ciclo que se inicia con la unión a la membrana plasmática del hepatocito, su acceso al citoplasma por endocitosis, la pérdida de la envoltura y la generación de la red membranosa, la traducción y la replicación, el ensamblaje viral y, finalmente, el transporte y la liberación del nuevo virus en el espacio extracelular.

En el año 2011 se produjo un cambio notable en el panorama terapéutico al comercializarse el **boceprevir** y el **telaprevir** (Victrelis® e Incivo®, actualmente anulados en España) –la primera generación de inhibidores selectivos y reversibles de la proteasa NS3– para el tratamiento de pacientes infectados por VHC de tipo 1, tanto no tratados previamente (*naïve*) como tratados, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (*terapia triple*). Las tasas de respuesta llegaban a alcanzar un 70% en algunas subpoblaciones de pacientes, permitiendo acortar la duración del tratamiento en algunos casos de 48 a 24 semanas. Sin embargo, ambos presentan un perfil toxicológico importante que obliga a suspender el tratamiento en un porcentaje de pacientes superior a los tratados solo con peginterferón y ribavirina, amén de un

amplio abanico de interacciones farmacológicas. Todo ello, asociado a la complejidad del tratamiento, dejaba un amplio margen para la mejora.

Tras esta primera generación de inhibidores de la proteasa del VHC, en 2014 llegó otra oleada de nuevos agentes con propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas más satisfactorias, formada por el **simeprevir** (Olysio®), inhibidor dual de las proteasas NS3 y NS4A, el **daclatasvir** (Daklinza®), inhibidor de la NS5A, y el **sofosbuvir** (Sovaldi®), inhibidor de la polimerasa NS5B. Estos fármacos presentan tasas de respuesta viral sostenida superiores al 80% para la mayoría de los genotipos y condiciones clínicas (Cuéllar, 2015).

Desde entonces, se han ido autorizando y comercializando medicamentos compuestos por **combinaciones a dosis fijas** de éstos y otros nuevos principios activos con efectos farmacológicos basados en uno de esos tres mecanismos de acción[9], todos enfocados a impedir la replicación viral. Su combinación permite optimizar los resultados (alcanzando cifras de RVS del 95-100%) y, especialmente, reducir la duración de los tratamientos, excluir o reducir el uso de la *terapia triple* y reducir el riesgo de emergencia de cepas virales resistentes. Tienen la ventaja adicional de que optimizan la adherencia al tratamiento al coformularse en comprimidos de administración por vía oral, y apenas requieren monitorización.

En España, a día de hoy se dispone de las siguientes combinaciones (**Figura 9**):

- **Inhibidores de NS5A y de NS3/4A**: ombitasvir/paritaprevir (+ritonavir) [10] (Viekirax®), pibrentasvir/glecaprevir (Maviret®) y elbasvir/grazoprevir (Zepatier®)**.**
- **Inhibidores de NS5A y de NS5B**: ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®) y velpatasvir/sofosbuvir (Epclusa®).
- **Inhibidores de NS5A, de NS5B y de NS3/4A**: velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir (Vosevi®)**.**

Entre los ejemplos que en mejor grado pueden ilustrar la revolución e innovación farmacológica que han supuesto estos nuevos fármacos se puede destacar el papel del **sofosbuvir**. Se trata de un inhibidor específico de la proteína NS5B (una ARN polimerasa dependiente del ARN viral) que es un profármaco susceptible de ser fosforilado hasta formar el trifosfato, la forma biológicamente activa. Como tal compite con el uridilato por la ARN polimerasa y provoca la finalización prematura del proceso de replicación de la nueva cadena de ARN viral en formación. El sofosbubir es activo sobre los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 del VHC, con valores de concentración inhibitoria para el 50% ($CI_{50\%}$) en el rango micromolar (0,01-2,6 µM). Presenta una buena tolerabilidad, sin que se hayan observado efectos adversos específicos del fármaco.

[9] De forma interesante, el nombre de todos los inhibidores duales de las proteasas NS_3 y NS_4A termina en –previr, el de los inhibidores de la proteína NS_5A en –asvir, y el de los inhibidores de la polimerasa NS_5b en –buvir.
[10] Incluido en la formulación por motivos farmacocinéticos, pero sin actividad directa sobre el VHC.

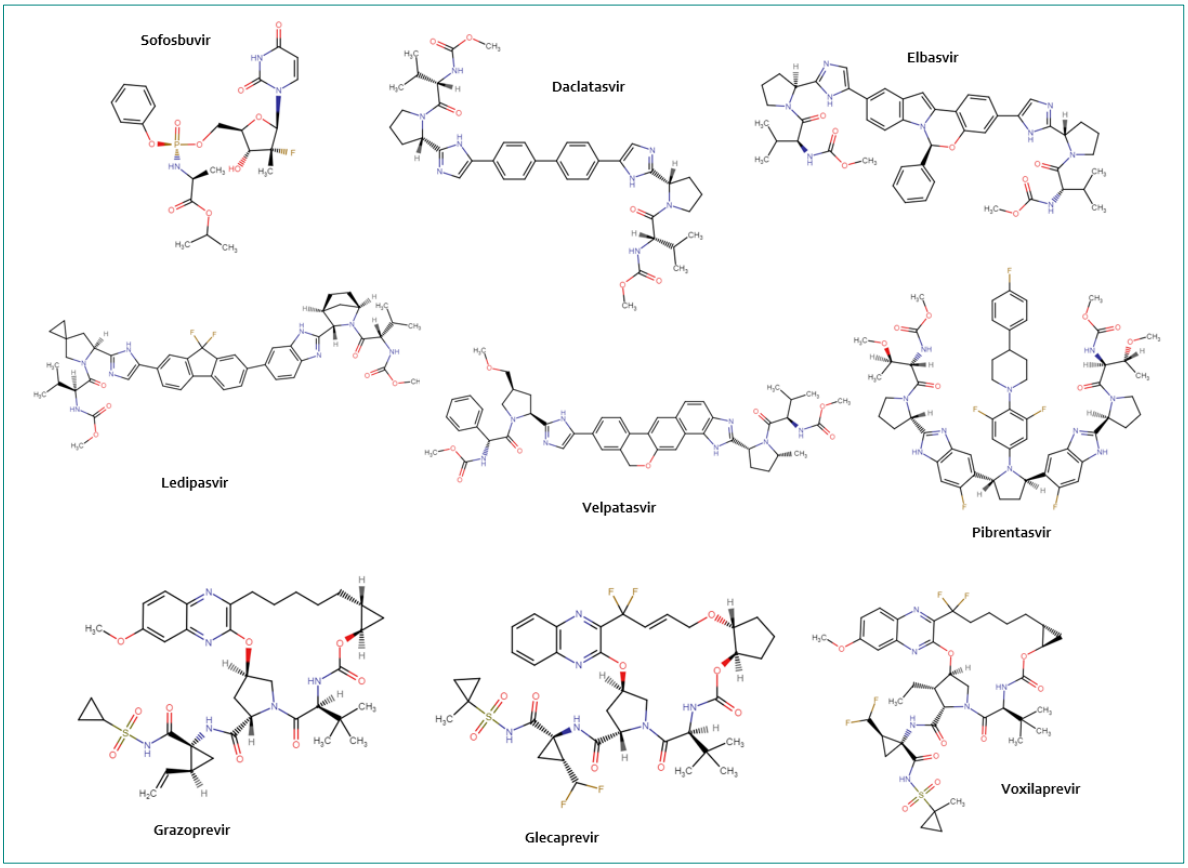

Figura 9. Estructuras químicas de los fármacos AAD frente al virus de la hepatitis C actualmente comercializados en España.

En pacientes con VHC de genotipo 1, las tasas globales de RVS con sofosbuvir, en combinación con peginterferón α-2a y ribavirina, son muy elevadas: 90% y 80% en pacientes sin y con cirrosis, respectivamente. La utilización de pautas de 24 semanas de duración y sin interferón obtiene tasas del 50-70%, que son superiores a las obtenidas con pautas de 48 semanas de interferón y ribavirina. Por otro lado, se obtienen tasas cercanas al 80% en pacientes coinfectados con VIH –con o sin tratamiento previo frente a dicho virus– utilizando pautas de 12 o 24 semanas de sofosbuvir y ribavirina (Sulkowski *et al.*, 2014).

En infecciones por VHC de genotipo 2, las tasas de respuesta con pautas de sofosbuvir y ribavirina de 12 semanas están en torno al 95% en pacientes *naïve* y del 93% en aquellos inelegibles o intolerantes al interferón. En los casos ligados al genotipo 3 se requieren tratamientos de sofosbuvir y ribavirina de 24 semanas de duración, ya que las de 12 semanas producen resultados notablemente inferiores (Zeuzem *et al.*, 2014). Los datos correspondientes a los genotipos 4, 5 y 6 –raros en la Unión Europea– son escasos, aunque no parecen diferir sustancialmente de los obtenidos para el genotipo 1.

Con respecto a las combinaciones, por ejemplo, la asociación sinérgica del **sofosbuvir** con el inhibidor específico de la proteína NS5A, **ledipasvir**, ha obtenido excelentes resultados en

pacientes con VHC de genotipo 1 tanto en pacientes *naïve*, con tasas de RVS del 97-99% con tratamientos de 12 y 24 semanas, como en pacientes pretratrados, con RVS de 96-99%, e incluso en tratamientos abreviados de 8 semanas de duración (Kowdley *et al.*, 2017). Asimismo, también hay datos sólidos que confirman la utilidad en pacientes sometidos a trasplante hepático, algo especialmente relevante; a lo que hay que agregar la utilidad de estos fármacos en el retratamiento de pacientes no curados anteriormente.

Entre las últimas combinaciones comercializadas en España, destaca la asociación de **sofosbuvir** con **velpatasvir** y **voxilaprevir**, que ha mostrado resultados altamente positivos, con tasas de RSV a las 12 semanas (RVS_{12}) que oscilan entre el 91% y el 100% para todos los serotipos de VHC, tanto en pacientes *naïve* para AAD con tratamientos de 8 semanas de duración, como en aquellos con historial de tratamiento previo en tratamiento de 12 semanas. La eficacia en 8 semanas con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir es equiparable a la obtenida en pacientes *naïve* tratados durante 12 con sofosbuvir/velpatasvir. De manera interesante, el perfil toxicológico es aceptable y relativamente benigno (Soriano *et al.*, 2017).

Otro ejemplo son los datos procedentes de ensayos de fase 3 para la asociación **glecaprevir/pibrentasvir**, que muestran tasas de RVS_{12} que oscilan entre el 90% y el 100% para todos los genotipos virales (salvo el 5, sobre el que no hay datos) en tratamientos de 8 semanas y del 95,3% al 100% para todos los genotipos en tratamientos de 12 semanas de duración. No se observaron diferencias relevantes en el efecto en pacientes con o sin cirrosis establecida ni en función de su estatus terapéutico previo (*naïve* o pretratados con interferón alfa y/o ribavirina). Su perfil toxicológico benigno es equiparable al de placebo, con menos de 0,5% de pacientes obligados a suspender el tratamiento por eventos adversos (sobre todo fatiga, cefalea y náusea) (Hubbard *et al.*, 2018).

Además de todos los citados anteriormente, hay un amplio grupo de AAD activos frente al VHC que en algunos casos ya han sido autorizados en otros países y cuya autorización por la EMA está previsiblemente próxima: **asunaprevir** (inhibidor de la NS3/4A), **vaniprevir** (inhibidor dual de NS3 y NS4A) y **deleobuvir** (inhibidor de la NS5B), entre otros (Cuéllar, 2015).

Estrategias terapéuticas

Las *Recomendaciones de Práctica Clínica* de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, 2018) establecen que **todos los pacientes con infección crónica por VHC** deben ser considerados para tratamiento, tanto pacientes *naïve* como aquellos que han fracasado a un tratamiento previo. El tratamiento debe ser inmediato en pacientes con fibrosis o cirrosis hepática –descompensada o no–[11] ya instaurada, con manifestaciones extrahepáticas, con recurrencias tras trasplante hepático, con comorbilidades y aquellos individuos con alto riesgo de transmitir la infección (embarazadas, hombres homosexuales, etc.).

[11] La evaluación del nivel de **fibrosis hepática** al diagnóstico de hepatitis C es el criterio fundamental en la estrategia terapéutica, pues determina la potencial utilidad de los tratamientos disponibles. Se consideran 4 niveles de fibrosis: ausente o leve con fibrosis portal para los niveles 0 y 1 (F_0 y F_1), moderada con escasos septos (F_2), avanzada con septos abundantes sin fibrosis (F_3) y grave (F_4), típicamente cirrosis.

La recomendación de tratamiento individualizado debe siempre considerar el elevado riesgo de interacciones farmacológicas de los AAD con una alta diversidad de fármacos, tanto antes como durante el tratamiento frente a la hepatitis C. En principio, siempre se deben administrar **regímenes terapéuticos basados en antivirales de acción directa libres de interferón y de ribavirina** por periodos de 8-12 semanas, hasta un máximo de 16 (según el tipo de combinación y el grado o compensación de la fibrosis o la cirrosis).

Las opciones terapéuticas según el genotipo del VHC se recogen en la siguiente tabla (**Tabla 3**). En principio, ninguna combinación tiene un carácter preferencial dado que no hay estudios comparativos directos entre ellas. Además, a lo largo del tratamiento, se realizarán los ajustes posológicos o modificaciones de tratamiento pertinentes en caso de interacciones con otros tratamientos. Las combinaciones basadas en dos AAD serían preferibles sobre las de tres, pues se minimiza dicho riesgo, así como el de toxicidad.

TABLA 3. Pautas generales de tratamiento recomendadas para el tratamiento frente a la hepatitis C en pacientes *naïve* y tratados previamente.

Genotipo	Regímenes terapéuticos disponibles
Genotipo 1	Sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) Glecaprevir/pibrentasvir (300/120 mg una vez al día) Sofosbuvir/ledipasvir (400/90 mg una vez al día)* Grazoprevir/elbasvir (100/50 mg una vez al día) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (12,5/75/50 + 250 mg una vez al día)**
Genotipo 2	Sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) Glecaprevir/pibrentasvir (300/120 mg una vez al día)
Genotipo 3	Sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) Glecaprevir/pibrentasvir (300/120 mg una vez al día) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día)
Genotipo 4	Sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) Glecaprevir/pibrentasvir (300/120 mg una vez al día) Sofosbuvir/ledipasvir (400/90 mg una vez al día)* Grazoprevir/elbasvir (100/50 mg una vez al día)
Genotipos 5 y 6 (prevalencia muy baja en España)	Sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) Glecaprevir/pibrentasvir (300/120 mg una vez al día) Sofosbuvir/ledipasvir (400/90 mg una vez al día)*

* No recomendado en pacientes previamente tratados con AAD.
** Solo para el genotipo 1b.

Las mismas recomendaciones son también aplicables a pacientes coinfectados con VIH, que tienen un mayor riesgo de que la hepatitis C progrese a cirrosis y lo haga con mayor rapidez, con una mayor probabilidad de muerte por causa hepática; en estos pacientes habrá que prestar especial atención a las interacciones farmacológicas de los AAD con los antirretrovirales anti-VIH. De igual modo, se recomiendan los mismos regímenes de tratamiento antiviral en todos los pacientes en lista de espera de trasplante hepático (con el objetivo de prevenir la reinfección del injerto) y en pacientes coinfectados por el VHB. En adolescentes mayores de 12 años aplicarían las mismas recomendaciones, pero para el tratamiento frente a genotipos 1, 4, 5 o 6 se prefiere la combinación sofosbuvir/ledipasvir.

Merece una reseña el indudable éxito alcanzado en España por el *Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud,* que ha permitido el acceso a los nuevos tratamientos antivirales, de un alto coste económico, a casi 120.000 pacientes. Se ha alcanzado una tasa de curación media (respuesta virológica sostenida a las 12 semanas postratamiento) de un 95,5%, oscilando ésta según el grado de fibrosis entre un mínimo del 94,0% (F4) y un máximo del 96,7% (F1); asimismo, según el genotipo viral, van desde un 93,5% (genotipo 3), hasta el 96,2% (1b).

Prevención de la hepatitis C

A diferencia de lo que sucede con las hepatitis A y B, no se dispone por el momento de una vacuna profiláctica frente a la hepatitis C (en parte, debido a su alta variabilidad genómica) y no hay evidencias que avalen la utilidad de inmunoglobulinas inespecíficas. Dada la ausencia de síntomas en muchos casos de la infección por el VHC, la medida más eficaz para prevenir la difusión de la enfermedad es **identificar a los portadores asintomáticos y someterles al correspondiente tratamiento**.

Además, de alto valor profiláctico son las medidas de prevención relativas a las enfermedades de transmisión sexual –tales como el uso del preservativo– (aunque ésta no sea una vía frecuente de contagio), el control de los anticuerpos anti-VHC en los donantes de sangre y pacientes en hemodiálisis, la limitación en las transfusiones de sangre y hemoderivados, la lucha contra la drogadicción y el empleo de material desechable por los adictos a drogas por vía parenteral, el uso de guantes si se ha de tocar sangre de otra persona, no compartir objetos de higiene personal (cepillos de dientes, maquinillas de afeitar, etc.) con una persona infectada o comprobar que toda escoriación o perforación de la piel (tatuajes, pendientes, *piercings*, etc.) sea hecha con instrumentos desechables o correctamente esterilizados.

La punción accidental con material contaminado por el VHC es un problema frecuente en hospitales, aunque la hepatitis C aguda tras punción accidental es baja (1-2%). El tratamiento preventivo inmediato tras la punción o cuando se detecte la viremia no es adecuado, ya que en muchos casos no se produce transmisión o el virus es eliminado. Es necesario el seguimiento periódico de las personas que han sufrido el contacto, mediante determinación de transaminasas hepáticas y ARN viral y, en caso de detectar hepatitis, el tratamiento específico de ésta es la opción de manejo más adecuada.

Hay que mencionar que a día de hoy existen algunos **candidatos a vacuna** preventiva frente a la hepatitis C en desarrollo que han completado ensayos clínicos de fase 2 de forma satisfactoria (McConnell *et al.*, 2018). No obstante, algunas vacunas que han mostrado resultados favorables en términos de respuesta específica de células T, como es el caso de TG4040 (una vacuna basada en el virus Ankara modificado que expresa las proteínas NS3, NS4 y NS5), han requerido un número alto de dosis (>6), por lo que aún se requieren esfuerzos investigadores para conseguir avances en este ámbito.

El debate surgido con la llegada de los nuevos fármacos AAD en torno a la posible **erradicación de la hepatitis C** tiene a favor el hecho de que no existen otros reservorios virales

distintos al ser humano y que las vías de transmisión –sexual y parenteral– pueden ser intervenidas eficazmente. Sin embargo, como argumentos en contra destacan que la mayoría de pacientes infectados (en especial, en países en vías de desarrollo) desconoce su estado y, sobre todo, que el acceso a los nuevos medicamentos está muy limitado; además, hasta un 15% (algunos autores hablan de >20%) de los pacientes virológicamente curados vuelven a reinfectarse por el VHC. Así pues, parece evidente que la erradicación de esta enfermedad infecciosa requiere no solo de una estrategia sanitaria eficaz sino de un aporte financiero y una concienciación política y social globalizada que lo convierta en un objetivo de Salud Pública.

HEPATITIS D

La doble infección de VHD y el VHB puede resultar en una enfermedad más grave y con un peor resultado. El **control de la infección por VHB tiene un efecto en aquella por VHD**, siendo deseable el aclaramiento del HBsAg y la elevación de anti-HBs (la presencia de anti-HBs previene de la infección por VHB y VHD). El objetivo del tratamiento es, pues, la erradicación o supresión virológica tanto del virus D como del VHB, pero dado que el VHD inhibe con bastante frecuencia la replicación del VHB, los tratamientos dirigidos específicamente a controlar la replicación de VHB no han sido demasiado exitosos.

El único fármaco aprobado y que se recomienda para la infección por el VHD es el **peginterferón α**, generalmente en regímenes de 48 semanas, independientemente de la respuesta observada durante el tratamiento (EASL, 2017). Parece que su mecanismo de acción se basa en su actividad sobre el VHB más que sobre el propio VHD o en sus efectos inmunomoduladores, pero las tasas de respuesta virológica sostenida son bajas. Como en otras hepatitis, en casos de infección fulminante y hepatopatía terminal puede ser necesario el trasplante de hígado.

La OMS considera necesario el desarrollo de nuevos tratamientos frente al VHD. Se han evaluado fármacos como los inhibidores de la entrada del VHB (myrcludex-B) o inhibidores de la prenilación del antígeno mayor del VHD (Rizzetto *et al.*, 2016). Las recomendaciones sugieren que, siempre que sea posible, se debe considerar la inclusión de los pacientes en los nuevos ensayos clínicos, tanto como estrategia de rescate ante un fracaso con PegIFN o para mejorar la tasa de éxito en pacientes *naïve*.

En cuanto a la profilaxis, la principal estrategia de control de la enfermedad es la **prevención de la hepatitis B mediante vacunación** en todos los individuos susceptibles: al prevenirse la infección por el VHB, se proporciona protección contra la infección por VHD. En pacientes ya infectados por VHB, no existe ninguna forma de inmunoprofilaxis, y en estos casos se debe hacer mayor hincapié en la prevención de exposiciones percutáneas y en la limitación del contacto íntimo con personas infectadas con VHD.

HEPATITIS E

Por tratarse de una infección autolimitada en la mayoría de los casos, el tratamiento de la hepatitis E es generalmente innecesario, si bien la retirada de fármacos hepatotóxicos se antoja imprescindible. **No existe ningún tratamiento específico** que altere el curso de la hepatitis aguda, pero existe, sin embargo, alguna experiencia en el tratamiento de determinados grupos de pacientes –como receptores de trasplantes (inmunodeprimidos)– con ribavirina (600-800 mg/día durante 12 semanas) sola o combinada con Peg-IFN, que ha demostrado reducir la carga viral y proporcionar una supresión virológica mantenida.

La hospitalización podría ser necesaria para asegurar medidas de soporte (nutricional y de bienestar) y tratamiento sintomático en algunos casos de hepatitis fulminante o en colectivos de riesgo como embarazadas sintomáticas.

Sin duda, la **prevención** es la medida más eficaz de vigilancia y control de la hepatitis E. Las estrategias profilácticas son similares a las reseñadas para la hepatitis A y deberán incluir: el proporcionar agua potable y sistemas adecuados para el tratamiento y eliminación de los desechos sanitarios y heces humanas, el control de la incidencia de la enfermedad, la determinación mediante investigación epidemiológica de las causas de la infección y el modo de transmisión, la detección de los brotes epidémicos y la contención de la propagación. A nivel individual, se deben adoptar prácticas higiénicas adecuadas (lavado de manos con agua salubre previo al contacto con alimentos) y evitar beber agua –o hielo– de pureza incierta.

Actualmente no se dispone en nuestro medio de una vacuna preventiva eficaz frente al VHE. En 2011 se autorizó en China una vacuna a base de subunidades proteicas de origen recombinante, que no ha sido aprobada posteriormente por otros países, y sobre la cual un grupo de expertos de la OMS se posicionó en 2015 en contra de la recomendación generalizada de uso en programas nacionales de inmunización (especialmente en niños menores de 16 años, pacientes con hepatopatías crónicas o en espera de trasplante) debido a su perfil beneficio-riesgo y de coste-eficiencia. Valoran la posibilidad, no obstante, de que las autoridades nacionales, en base a la epidemiología local de hepatitis E, puedan decidir administrar la vacuna en ciertos grupos poblacionales o en situaciones de brotes epidémicos con especial riesgo de complicaciones o mortalidad relacionada (por ejemplo, en grupos de riesgo como embarazadas).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Las hepatitis virales son, por lo visto hasta aquí, patologías clínica y epidemiológicamente muy importantes y, desde luego, un problema de Salud Pública de primera magnitud. Por tal motivo, el papel del profesional farmacéutico como agente de salud tiene el doble cometido de participar activamente tanto en la prevención como en el proceso curativo. En este sentido, la proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano, permite que pueda ejercer una labor activa en ambos cometidos, a través de los procedimientos de **Atención Farmacéutica**.

Obviamente, las hepatitis virales requieren un preciso diagnóstico médico; sin embargo, conviene tener en cuenta desde la prevención que las primeras fases de evolución de las distintas hepatitis virales suelen ser asintomáticas y esto constituye, paradójicamente, un problema notable. Lo es porque proporciona al paciente contagiado una falsa seguridad que le lleva, en ocasiones, a adoptar comportamientos de riesgo al relajar el cumplimiento de las medidas higiénicas preventivas más elementales y eficaces.

Por un lado, habida cuenta de que los pacientes con hepatitis virales (bien agudas o crónicas en estadios avanzados) con cuadros graves pueden ser frecuentemente hospitalizados y que muchos de los medicamentos empleados para el tratamiento de la hepatitis B y de la hepatitis C crónicas son de dispensación en farmacia hospitalaria[12], el **farmacéutico** especialista **hospitalario** juega un papel relevante en la optimización de los tratamientos.

Por otro, la oficina de farmacia es el establecimiento sanitario por el que pasan diariamente más dos millones de personas y desde donde se ofrecen más de 182 millones de consejos sanitarios al año. De ahí que, sumado a su accesibilidad (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa), ubicuidad y cercanía, la red española de más de 22.000 **farmacias comunitarias** resulta especialmente interesante como centro de divulgación de información rigurosa, adecuado para formar a los pacientes y promover una educación sanitaria que permita evitar infecciones y, en su caso, mejorar el uso de los tratamientos y prevenir los problemas relacionados con los mismos, incluyendo la notificación de posibles reacciones adversas.

En definitiva, todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir activamente al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y pacientes con hepatitis virales, a través de las **vías asistenciales** que se describen a continuación.

[12] En sentido estricto, muchos de los medicamentos autorizados para tratar las hepatitis B y C crónicas, son calificados como "Diagnóstico Hospitalario" por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y, por ello, son dispensables en oficina de farmacia. Sin embargo, en el caso de los antivirales de acción directa frente a la hepatitis C, el Ministerio ha establecido reservas singulares para su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud a nivel de los servicios de farmacia hospitalaria, limitando en la práctica la dispensación por farmacéuticos hospitalarios, a pesar de que el uso de estos medicamentos es extrahospitalario, por vía oral y no requiere medidas especiales de monitorización durante o después de su administración (más allá de los formatos en envase clínico, diseñados específicamente para su manejo en la farmacia hospitalaria).

I. Educación sanitaria orientada a la prevención.

Desde el punto de vista de **prevención del contagio**, deben tenerse presente las principales vías de transmisión de los virus hepatotropos y los factores de riesgo para adquirir una infección por ellos (**Figura 10**).

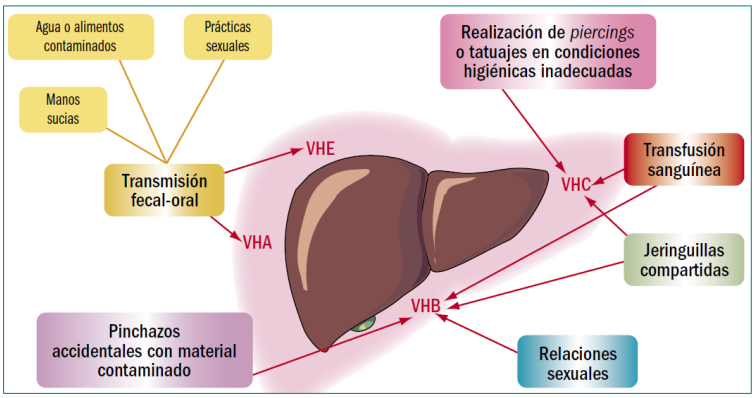

Figura 10. Vías de transmisión de los virus hepatotropos.

En base a ello, cabe destacar una serie de **consejos sanitarios** que se pueden proporcionar a las personas susceptibles de contraer una hepatitis viral:

- Desechar cualquier alimento o bebida, incluida el agua, de procedencia desconocida o sin las debidas garantías sanitarias. Esto es crucial en la prevención de hepatitis aguda por VHA y VHE.
- Lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón, especialmente antes de cualquier comida y cuando se viaje a países con posible endemia de hepatitis y/o condiciones menos estrictas de seguridad alimentaria.
- Evitar prácticas sexuales de riesgo (promiscuidad con numerosas parejas sexuales) y, en todo caso, utilizar preservativos.
- Evitar la realización de tatuajes o de *piercings* en locales que no estén debidamente acreditados para ello por las autoridades sanitarias.
- Evitar compartir jeringuillas u otros dispositivos para la administración parenteral de drogas.
- Solo aceptar transfusiones sanguíneas en las instituciones hospitalarias de países extranjeros que dispongan de las debidas garantías.
- Realizar una consulta previa a los viajes con destino a zonas geográficas donde la prevalencia de uno o más tipos virales de hepatitis sea elevada a fin de tomar las medidas profilácticas convenientes.
- Realizar pruebas de detección de virus de hepatitis en la donación de sangre, dado que muchos de los pacientes infectados por virus causantes de hepatitis no presentan ningún signo o síntoma (sobre todo las hepatitis crónicas por VHB y VHC).

Además de estos puntos, según se ha detallado previamente, existen vacunas seguras y eficaces frente a la hepatitis A y frente a la hepatitis B (que protege frente a la infección por VHD), pero no frente a la hepatitis C. El profesional farmacéutico no puede dejar de recordar los beneficios de proceder con la **vacunación** pediátrica sistemática, siguiendo las recomendaciones oficiales, así como de personas adultas sujetas a circunstancias de riesgo en función de su actividad profesional (personal sanitario, policías, etc.), por punción o inoculación accidental.

Por último, atendiendo a la trascendencia metabólica del hígado, los pacientes con hepatitis requieren unos cuidados especiales en cuanto a su alimentación. Así pues, el farmacéutico deberá ofrecer **asesoramiento nutricional** a estos pacientes teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- La hepatitis puede afectar a la absorción de nutrientes e influir sobre el apetito del enfermo. Una dieta equilibrada ayudará al paciente a mantener un adecuado balance hidroelectrolítico y reducirá la sobrecarga metabólica del hígado.
- Los glúcidos o hidratos de carbono deben ser la fuente principal de calorías en la dieta de estos pacientes. En cambio, las grasas se deben consumir con moderación, aunque no es preciso ni conveniente eliminarlas por completo. Deben evitarse embutidos y carnes con alto contenido graso, como cerdo, cordero, etc. No se aconseja utilizar grasas para cocinar los alimentos, siendo preferible hacerlo al vapor, al horno, cocidos o a la plancha.
- La utilización de suplementos vitamínicos, especialmente del grupo B (importantes cofactores enzimáticos implicados en el metabolismo hepático), puede ayudar a prevenir carencias nutricionales.
- Conviene reducir la ingesta de sal –con el fin de reducir la retención de fluidos– y debe limitarse el consumo de proteínas (se recomienda un consumo diario < 1 g/kg peso).
- No deben tomarse bebidas alcohólicas, ni siquiera esporádicamente. Tampoco son recomendables las bebidas con gas.
- Es mejor repartir la ingesta de alimentos en cuatro o cinco tomas a lo largo del día, para que el hígado actúe más regularmente y sin excesivas cargas metabólicas puntuales.

II. Detección precoz y diagnóstico temprano de las hepatitis.

El diagnóstico prematuro ofrece la mejor oportunidad para un abordaje terapéutico eficaz. Por un lado, permite que las personas infectadas tomen medidas profilácticas para prevenir la transmisión de la enfermedad a otras personas, por ejemplo, mediante la adopción de prácticas sexuales seguras; por otro, favorecerá las precauciones de estilo de vida que deben adoptarse para proteger el hígado de un daño adicional, específicamente, con la eliminación del alcohol y ciertas drogas que son tóxicas para el hígado.

El farmacéutico es frecuentemente el primer profesional sanitario que entra en contacto con el paciente –en especial, en zonas rurales donde la oficina de farmacia es el único centro sanitario–, por lo cual se encuentra en una situación privilegiada para actuar como agente centinela. Es decir, puede y debe ser capaz de detectar signos y síntomas sugerentes de una

hepatitis para proceder con la **derivación del paciente** al médico de atención primaria (o, en su caso, a urgencias) que asegure el diagnóstico definitivo.

Hay que recordar la variabilidad del cuadro clínico de las hepatitis virales, desde formas asintomáticas hasta cuadros graves de hepatitis fulminante: los cuadros agudos sintomáticos suelen incluir el típico signo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), acompañado de orina oscura, fatiga extrema, náuseas, vómitos y/o dolor abdominal, unidos (o no) a alteraciones de los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas. Los casos de hepatitis crónica, además, progresan frecuentemente a cirrosis y carcinoma hepatocelular que determinan una insuficiencia hepática potencialmente mortal.

En este sentido, algunos estudios han demostrado el valor de la actuación del farmacéutico en la detección precoz de las hepatitis virales en personas de riesgo y actualmente sin tratamiento. Un estudio piloto llevado a cabo en California (EEUU) en 6 farmacias comunitarias demostró que los farmacéuticos, debidamente formados y motivados, pueden colaborar de forma eficiente con el Sistema de Salud. Además de aportar asesoramiento científico sobre la transmisión y la prevención de la hepatitis C, en un periodo de 3 meses llevaron a cabo un total de 83 pruebas rápidas de *screening* basadas en la detección de anticuerpos anti-VHC, de las cuales solo 1 resultó positivo (1,2%); el caso positivo se relacionó con la inyección de drogas de abuso (cocaína o metanfetamina) y la pertenencia a la cohorte de nacimientos con alto riesgo (Dong *et al.*, 2017).

Otro trabajo similar desarrollado en Illinois (EEUU) evaluó la plausibilidad de la implementación de un método de *screening* para infecciones con VHC y educación sanitaria en farmacia comunitaria dirigido a pacientes nacidos entre 1945 y 1965. Si bien del total de pruebas realizadas no se detectó ningún resultado positivo y la derivación de los pacientes a otros escalones del sistema sanitario no fue necesaria, los pacientes enrolados en el estudio reportaron un mayor conocimiento sobre la hepatitis C tras la intervención farmacéutica (Isho *et al.*, 2017). Todo ello sugiere que una mayor participación de la farmacia comunitaria junto a otros profesionales sanitarios puede contribuir a combatir el elevado infradiagnóstico que caracteriza a las hepatitis virales (sobre todo, las crónicas).

III. Optimización de la terapéutica farmacológica

Una vez diagnosticada la hepatitis y establecido el régimen farmacológico idóneo por el médico, debe reforzarse la actitud del paciente para mantener la más estricta **adherencia al tratamiento** prescrito, como elemento determinante de su eficacia y seguridad, pues de nada sirve si el paciente no cumple estrictamente las indicaciones recibidas. De hecho, en diversos estudios se han descrito tasas de adherencia insuficientes, incluso inferiores al 70%, que pueden traducirse en la aparición de resistencias por mutaciones virales y fracaso terapéutico (Lo Re *et al.*, 2013; Polis *et al.*, 2017). El fin último del farmacéutico debe de ser educar al paciente para que mantenga lo más estrictamente posible las pautas posológicas establecidas.

Resulta especialmente relevante vigorizar desde la oficina de farmacia el comportamiento de colaboración proactiva del paciente, controlando con la debida discreción la adherencia

mediante preguntas sobre la evolución de los síntomas (se pueden emplear los cuestionarios específicos para evaluar la adherencia terapéutica) y el registro de las fechas de dispensación de los medicamentos, así como cualquier otra información de carácter sanitario que voluntariamente quiera aportar el paciente como complemento de lo anterior. Se requiere un enfoque individualizado que se ocupe de las necesidades de apoyo social, prácticas y emociones de los pacientes y las estrategias adaptativas de afrontamiento (Sublette *et al.*, 2015).

Por otra parte, no se debe olvidar que el hígado es un órgano determinante para el metabolismo orgánico y un gran número de medicamentos son transformados y eliminados por esta vía. Consecuentemente, los efectos de tales medicamentos pueden variar si la vía metabólica hepática se encuentra alterada, como sucede en las hepatitis.

Así, debe limitarse la utilización de medicamentos a los estrictamente imprescindibles para el tratamiento de la hepatitis. La administración de cualquier otro medicamento deberá ser cuidadosamente sopesada, teniendo en consideración tanto los riesgos derivados de una afectación de la farmacocinética normal de dicho medicamento, como de la posibilidad de **interacciones farmacológicas**. Lo mismo ocurre con medicamentos sin receta médica (algunos de los cuales pueden conseguirse vía internet) o incluso sustancias de abuso.

Muchos de los medicamentos antivirales utilizados para el tratamiento de las hepatitis crónicas presentan un perfil muy complejo de interacciones y, en consecuencia, es necesario dispensar cualquier medicamento teniendo en cuenta estas circunstancias. Para ello, la utilización de sistema de información y detección, como la base de datos del conocimiento sanitario Bot PLUS, resulta de extremada utilidad.

Por su potencial relevancia clínica en pacientes coinfectados, uno de los ejemplos que mejor ilustra la complejidad de este tema es el de las interacciones farmacocinéticas que se establecen entre las combinaciones de antivirales de acción directa empleadas para tratar la hepatitis C con muchos de los fármacos antirretrovirales usados para la infección por VIH, sobre todo, con los inhibidores de la proteasa (atazanavir, darunavir, ritonavir, lopinavir, etc.) o con los INTI no nucleósidos (efavirenz, nevirapina, rilpivirina). De igual modo, por el riesgo de concentraciones infra-terapéuticas de los AAD, se contraindica su uso concomitante con fármacos que sean inductores de isoenzimas del citocromo P450 hepático (CYPs) o de glicoproteína-P, tales como fenitoína o carbamazepina.

La implementación de un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**, tanto a nivel ambulatorio como a nivel de los servicios de farmacia hospitalaria, permitirá, además de optimizar los resultados del tratamiento sin que éste interfiera con otros que el paciente pudiera utilizar, minimizar o evitar el impacto de problemas relacionados con la medicación. En este sentido, es clave la vigilancia ante fracasos virológicos, en cuyo caso se debe sospechar de falta de adherencia terapéutica, siendo la derivación al médico imprescindible para una modificación del tratamiento.

Por otra parte, el farmacéutico debe estar alerta y ayudar a los pacientes a **identificar los efectos adversos** más relevantes de los medicamentos empleados con el fin de comunicárselo

al médico responsable del tratamiento para que éste adopte las medidas pertinentes. Por ejemplo, algunos de los medicamentos empleados en hepatitis B y hepatitis C (sin olvidar que no es infrecuente el caso de pacientes coinfectados también con VIH) pueden provocar anemia, en especial, los regímenes basados en ribavirina; es importante ayudar a los pacientes a identificar los signos más evidentes (palidez en la piel y en las mucosas, cansancio, etc.) para que pueda comunicárselo al médico y, eventualmente, ser tratado para ello con epoetina u otras medidas apropiadas.

La potencial toxicidad renal de las formulaciones con tenofovir y el riesgo de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con factores de riesgo tratados con peginterferón alfa son otras cuestiones de seguridad a tener en cuenta. Afortunadamente, el perfil toxicológico de los AAD anti-VHC es relativamente benigno, siendo la mayoría de reacciones adversas notificadas de carácter inespecífico, autolimitado y de gravedad leve-moderada (cefalea, fatiga, náuseas, etc.).

Diversos trabajos recientes han puesto de manifiesto el valor de los programas de atención farmacéutica a la hora de preservar la seguridad de uso de los fármacos antihepatitis. Así, un grupo de investigadores del Hospital Universitario del Henares (Coslada, España) implementó una serie de medidas intervencionales de validación de prescripciones de AAD, detección de interacciones farmacológicas y reacciones adversas y de educación sanitaria del paciente enfocada a la adherencia. Sobre un total de 128 pacientes con hepatitis C, los farmacéuticos hospitalarios realizaron 334 intervenciones farmacéuticas (entre otras, propuestas de modificación de dosis o de fármacos, adición/retirada de cierto principio activo e instrucciones al paciente sobre la correcta forma de uso de los medicamentos). Los resultados demuestran que el 80,9% de los resultados negativos de la medicación –que habían sido identificados en el 90,6% de los pacientes– pudieron ser mejorados o resueltos con dichas intervenciones (Campos *et al.*, 2019).

Por último, conviene mencionar que los farmacéuticos contribuyen a asegurar la disponibilidad de los fármacos y vacunas anti-virales (tanto en farmacia comunitaria como la farmacia hospitalaria, según el tipo de medicamento), contribuyendo a la eficiencia del Sistema Nacional de Salud.

En resumen, la localización de la oficina de farmacia, próxima al paciente y, en muchos casos, el conocimiento personal del paciente por parte del farmacéutico comunitario, puede facilitar un seguimiento más estrecho del plan de gestión/minimización de riesgos de los medicamentos, incluyendo la comunicación de sospecha de reacciones adversas por los propios pacientes. Cuando no se trata de una situación de urgencia, para el paciente es más cómodo y rápido acudir a una oficina de farmacia –abierta durante un amplio horario y con guardias periódicas– que a la consulta del médico especialista, necesariamente sujeta a planificación. Sin perjuicio de los necesarios controles que cada paciente requiera, la farmacovigilancia y el seguimiento farmacoterapéutico desde la oficina de farmacia no son una alternativa al seguimiento clínico por parte del médico prescriptor, sino un complemento de este seguimiento, que permite optimizar la gestión del control farmacoterapéutico, adaptándose a las necesidades y circunstancias específicas de cada paciente y dándole un valor añadido a los recursos asistenciales sanitarios, tanto en el ámbito público como en el privado.

BIBLIOGRAFÍA

- **Alonso S, Guerra AR, Carreira L, Ferrer JÁ, Gutiérrez ML, Fernandez-Rodriguez CM**. Upcoming pharmacological developments in chronic hepatitis B: can we glimpse a cure on the horizon? BMC Gastroenterol. 2017; 17(1): 168. DOI: 10.1186/s12876-017-0726-2.
- **Beauté J, Westrell T, Schmid D, Müller L, Epstein J, Kontio M, *et al.*** Travel-associated hepatitis A in Europe, 2009 to 2015. Euro Surveill. 2018; 23(22): pii=1700583. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.22.1700583.
- **Campos Fernández de Sevilla MÁ, Gallego Úbeda M, Heredia Benito M, García-Cabrera E, Monje García B, Tovar Pozo M, *et al.*** Implementation of a pharmaceutical care program for patients with hepatitis C treated with new direct-action antivirals. Int J Clin Pharm. 2019; 41(2): 488-95. DOI: 10.1007/s11096-019-00809-3.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Glecaprevir/pibrentasvir y Voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir en hepatitis C. Panorama Actual Med. 2017; 41 (409): 1043-50.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Hepatitis virales. Panorama Actual Med. 2012; 36(355): 539-57.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Terapéutica farmacológica de la hepatitis C. Panorama Actual Med. 2015; 39(381): 156-63.
- **Dong BJ, Lopez M, Cocohoba J.** Pharmacists performing hepatitis C antibody point-of-care screening in a community pharmacy: A pilot project. J Am Pharm Assoc (2003). 2017; 57(4): 510-15.e2. DOI: 10.1016/j.japh.2017.04.463.
- **Emery JS, Feld JJ.** Treatment of hepatitis B virus with combination therapy now and in the future. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017; 31(3): 347-55. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.04.007.
- **European Association for the Study of the Liver** (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2017; 67: 370-98.
- **European Association for the Study of the Liver** (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of Hepatology. 2018; 69(2): 461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Hepatitis B. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- **Fernández Moriano C**. Infección por VIH. *Panorama Actual Med.* 2018; 42(419): 1133-67.
- **Hubbard H, Lawitz E**. Glecaprevir + pibrentasvir (ABT493 + ABT-530) for the treatment of Hepatitis C. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 12(1): 9-17. DOI: 10.1080/17474124.2018.1411802.
- **Instituto de Salud Carlos III.** Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico Semanal en Red – Informe Semanal de Vigilancia 22 de enero de 2019. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2019/IS-190122-WEB_2.pdf
- **Isho NY, Kachlic MD, Marcelo JC, Martin MT.** Pharmacist-initiated hepatitis C virus screening in a community pharmacy to increase awareness and link to care at the medical center. J Am Pharm Assoc (2003). 2017; 57(3S): S259-64. DOI: 10.1016/j.japh.2017.03.006.
- **Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, *et al.*** Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. Hepatology. 2017; 65(4): 1094-103. DOI: 10.1002/hep.29005.
- **Lo Re V 3rd, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R.** Adherence to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C-coinfected patients. AIDS Behav. 2013; 17(1): 94-103. DOI: 10.1007/s10461-012-0288-9.
- **Marcellin P, Liang J.** A personalized approach to optimize hepatitis B treatment in treatment-naive patients. Antivir Ther 2010; 15 Suppl 3: 53-9.
- **McConnell M, Lim JK.** Hepatitis C Vaccine Development in the Era of Direct-Acting Antivirals. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018; 12(5): 118-21. DOI: 10.1002/cld.753.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Informe Mundial sobre las Hepatitis. 2017. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255897/WHO-HIV-2017.06-spa.pdf?sequence=1
- **Polis S, Zablotska-Manos I, Zekry A, Maher L.** Adherence to Hepatitis B Antiviral Therapy: A Qualitative Study. Gastroenterol Nurs. 2017; 40(3): 239-46. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000161.
- **Ponce Alonso M, Rodríguez Domínguez M, Suárez López A, Romero Hernández B.** Hepatitis virales y otras infecciones virales emergentes. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 407-46.
- **Rizzetto M, Niro GA.** Myrcludex B, a novel therapy for chronic hepatitis D? J Hepatol. 2016; 65(3): 465-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.014.

- **Seto WK, Asahina Y, Brown TT, Peng CY, Stanciu C, Abdurakhmanov D, Tabak F, *et al.*** Improved Bone Safety of Tenofovir Alafenamide Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate Over 2 Years in Patients With Chronic HBV Infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018. pii: S1542-3565(18)30633-5. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.023.
- **Soriano V, Benítez-Gutiérrez L, Arias A, Carrasco I, Barreiro P, Peña JM, *et al.*** Evaluation of sofosbuvir, velpatasvir plus voxilaprevir as fixed-dose co-formulation for treating hepatitis C. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017; 13(9): 1015-22. DOI: 10.1080/17425255.2017.1359254.
- **Sublette VA, Smith SK, George J, McCaffery K, Douglas MW.** The Hepatitis C treatment experience: Patients' perceptions of the facilitators of and barriers to uptake, adherence and completion. *Psychol Health*. 2015; 23: 1-18.
- **Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al**; PHOTON-1 Investigators. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. JAMA 2014; 312(4): 353-61. DOI: 10.1001/jama.2014.7734.
- **Trapero Marugán M, Moreno Otero R.** Hepatitis virales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistemicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2011. p. 377-96.
- **Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM.** Hepatitis C. Lancet. 2015; pii: S0140-6736(14)62401-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62401-6.
- **Wooddell CI, Yuen MF, Chan HL, Gish RG, Locarnini SA, Chavez D, *et al.*** RNAi-based treatment of chronically infected patients and chimpanzees reveals that integrated hepatitis B virus DNA is a source of HBsAg. Sci Transl Med. 2017; 9(409). pii: eaan0241. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0241
- **Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al**; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med. 2014; 370(21): 1993-2001. DOI: 10.1056/NEJMoa1316145.