



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN
DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DEL
VIRUS DE LA HEPATITIS C**

Autores: Carlota Hidalgo-Andrey Gosálbez

Iñigo Corral Quereda

Tutor: Luis Vicente de la Morena del Valle

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Aspectos generales del virus de la hepatitis C (VHC)	1
1.2 Epidemiología: Importancia del problema	2
1.3 Antecedentes históricos del tratamiento del VHC	3
1.4 Ciclo replicativo del virus C. Dianas terapéuticas	4
2. OBJETIVOS	6
3. METODOLOGÍA	6
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
4.1 Clasificación de los Antivirales de Acción Directa frente al VHC	7
• Inhibidores de la proteasa NS3/4A:	7
• Inhibidores de la NS5A:	7
• Inhibidores de la polimerasa NS5B:	8
4.2 Fármacos disponibles en 2017 para el tratamiento del VHC	8
• Fármacos sin coformular:	8
• Fármacos coformulados	10
4.3 Indicaciones del tratamiento del VHC	11
4.4 Criterios de selección en la elección del tratamiento del VHC	12
4.5 Pautas de tratamiento del VHC	13
4.6 Situación en España y en concreto, en la Comunidad Autónoma de Madrid, del tratamiento del VHC.	15
5. CONCLUSIONES	157
6. BIBLIOGRAFÍA	17

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema importante de la salud pública a nivel mundial. Los primeros fármacos disponibles eran en la mayor parte de los casos poco eficaces, con una duración del tratamiento muy prolongada, y una gran cantidad de efectos adversos, que limitaba su uso. La aparición de los nuevos antivirales de acción directa frente al VHC ha supuesto un cambio radical en el tratamiento de esta infección, permitiendo alcanzar elevadas tasas de curación en todos los grupos de pacientes afectados, con menor duración y mucha mejor tolerancia. En este trabajo se revisan los nuevos fármacos frente al VHC con actividad antiviral directa, las principales pautas terapéuticas utilizadas en la actualidad, así como el cambio que ha supuesto la introducción de las mismas a nivel social, sanitario y económico.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C (VHC), tratamiento del VHC, antivirales de acción directa, Inhibidores de proteasa del VHC, Inhibidores de la NS5A, Inhibidores de la NS5B del VHC.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Aspectos generales del Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN perteneciente al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. Posee un genoma pequeño de polaridad positiva, además de una envoltura icosaédrica. Su alta tasa de error en la replicación, unida a la escasa capacidad correctora de los errores por parte de su ARN polimerasa, y la alta producción de partículas virales, le proporcionan una gran variabilidad genética, habiéndose descrito actualmente 6 genotipos mayores (del 1 al 6), con más de 50 subtipos. Recientemente se ha aislado un virus diferente a los previos, que ha sido caracterizado como genotipo 7¹. Los subtipos más frecuentes son el 1a, 1b, 2a, 2b y 3a. La prevalencia de los diferentes genotipos viene influida por la distribución geográfica. En Europa y EEUU el más frecuente es el genotipo 1 (60-75%), seguido del genotipo 3 y 4². La determinación del genotipo es esencial para la toma de decisiones sobre el tratamiento.

El principal mecanismo de transmisión del VHC es a través de la sangre, produciéndose generalmente al consumir drogas inyectables y compartir el material de inyección, o en entornos sanitarios, debido a la reutilización o la esterilización inadecuada de equipo

médico, especialmente jeringas y agujas, y a través de transfusiones de sangre y otros productos sanguíneos sin analizar. También se puede transmitir por vía sexual y vertical, sin embargo estas son menos frecuentes. Recientemente se han descrito brotes de hepatitis C aguda en Europa y EEUU entre hombres homosexuales, siendo una vía importante en la actualidad de nuevas infecciones y de reinfecciones³.

El VHC causa infección aguda y crónica. Por lo general, la infección aguda es asintomática y muy raramente se asocia a una enfermedad potencialmente mortal. Tras la infección aguda, aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas elimina espontáneamente el virus en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno. El 55-85% restante desarrollará infección crónica. La infección crónica a menudo sigue un curso progresivo a lo largo de los años, y puede acabar en estadios finales en cirrosis, cáncer hepático, y en la necesidad de trasplante hepático.

1.2 Epidemiología: Importancia del problema.

La infección por VHC constituye un problema de salud pública a nivel mundial, siendo una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. En un estudio de 2005 se estimaba que de forma global, más de 185 millones de personas tenían anticuerpos frente al VHC (prevalencia del 2.8%)⁴. Al problema de esta alta incidencia, se suma, el que un gran porcentaje de las personas crónicamente infectadas, no están diagnosticadas. La prevalencia a nivel mundial varía según la distribución geográfica y los grupos de riesgo, estimándose de forma global una prevalencia entre el 0,1 y 3%⁵.

El impacto clínico a largo plazo de esta infección es enormemente variable, pudiendo abarcar desde cambios histológicos mínimos, hasta fibrosis extensa y cirrosis con o sin carcinoma hepatocelular⁶. La cirrosis por VHC sigue siendo en la actualidad la indicación más frecuente de trasplante hepático. Aproximadamente, medio millón de personas mueren cada año en el mundo por enfermedad hepática relacionada con el VHC⁷.

Tras conocer estas cifras, resulta fácil suponer el gran impacto económico que supone la infección por el VHC.

La población infectada por el VIH merece una atención especial, ya que la coinfección de ambos virus es muy común, al compartir los mismos mecanismos de transmisión. La

prevalencia de VHC en esta población se ha estimado en un 15-80% dependiendo de la región geográfica, y fundamentalmente del factor de riesgo para adquirir ambos virus.

En los últimos años hemos asistido un cambio en la epidemiología a raíz de los brotes de hepatitis C aguda en esta población, aumentando la prevalencia entre los pacientes homosexuales. La infección por VIH modifica la historia natural de la infección por VHC, favoreciendo la progresión más rápida de la hepatopatía crónica a cirrosis y a sus complicaciones⁸.

1.3 Antecedentes históricos del tratamiento del VHC

El impacto que ha supuesto la aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) en el tratamiento del VHC no puede apreciarse en su justa medida sin conocer las dificultades que existían antes de su comercialización.

La hepatopatía crónica por VHC comenzó a tratarse en el año 1991 con Interferón alfa subcutáneo en monoterapia. La eficacia de esta pauta de tratamiento era escasa, consiguiendo la curación del virus en tan sólo aproximadamente el 10% de los casos. Por su farmacocinética, las inyecciones de estas primeras formulaciones necesitaban administrarse tres veces por semana, con el inconveniente que esto conllevaba. Otro importante inconveniente era su mala tolerancia, por el gran número de efectos adversos de este fármaco. Todos estos problemas, limitaban mucho su uso, quedando muchos pacientes sin posibilidad de tratamiento.

En 1998 se incorporó la Ribavirina al tratamiento, mejorando los porcentajes de respuesta virológica sostenida (RVS), sin aumentar de manera significativa los efectos secundarios del interferón. La Ribavirina debe darse dos veces al día, siendo el número de comprimidos variable según el peso y el genotipo del paciente.

En el año 2000, el Interferón alfa convencional fue sustituido por el Interferón pegilado (alfa 2a ó alfa 2 b), mejorando la respuesta y la tolerancia de la terapia previa. Solo se administraba una vez por semana, produciendo unos síntomas pseudogripales más leves y menos duraderos. El resto de efectos secundarios del Interferón también se reportaban más leves y menos frecuentes, pero la realidad es que seguían existiendo, constituyendo una importante limitación a su uso. Su inconveniente con respecto al Interferón

convencional fue su elevado precio, por lo que en los primeros años de comercialización hubo algunas limitaciones en su prescripción.

No fue hasta el año 2011 cuando se incorporaron los primeros fármacos denominados AAD. Telaprevir y Boceprevir son inhibidores de la proteasa (IP) del VHC, que fueron aprobados para tratamiento del genotipo 1 en combinación con interferón pegilado y ribavirina. Aunque esta pauta de tratamiento consiguió aumentar de manera significativa el porcentaje de pacientes con RVS, tenía importantes limitaciones: solo era válida para pacientes con genotipo 1, las pautas de tratamiento eran complejas y con un elevado número de pastillas, los pacientes intolerantes o con contraindicación al Interferón no podían recibirlas, y la eficacia en subgrupos con factores predictores de mala respuesta seguía siendo reducida. Al darse junto a Ribavirina e Interferón pegilado los pacientes continuaban teniendo los efectos secundarios que estos producen, sumándose nuevos efectos secundarios propios. No obstante, aunque en la actualidad ya se ha abandonado su uso, la comercialización de estos dos fármacos, supuso el inicio de una nueva era en el tratamiento del VHC⁹.

En 2013 aparecen nuevos fármacos de acción directa que actúan en diferentes pasos del ciclo de replicación del virus. Con las combinaciones de estos fármacos, se han conseguido pautas de tratamiento libres de interferón, muy eficaces, cortas, y muy bien toleradas, que han revolucionado el tratamiento del VHC, incluso en pacientes con estadios avanzados de cirrosis.

1.4 Ciclo replicativo del virus C. Dianas terapéuticas

El VHC penetra en las células a las que infecta por endocitosis, a través de unos receptores de la membrana¹⁰. Tras entrar en la célula, el virus puede tomar una de dos alternativas, permanecer en estado latente sin producción de nuevas partículas virales, o bien, comenzar un ciclo de vida intracelular. Cuando el VHC comienza el ciclo, libera su genoma, el cual se dirige al retículo endoplasmático de la célula, donde se forma, a través de un proceso de traducción, una poliproteína de unos 3.011 aminoácidos. La proteasa del VHC, codificada por la región del genoma NS3/4A, se encarga, junto con otras proteasas celulares, de completar la hidrólisis de esta poliproteína, la cual es segmentada, en tres proteínas estructurales y siete no estructurales. Con las proteínas formadas y con el ARN viral interactúa la proteína NS5A. La proteína NS5A no tiene una función

enzimática conocida, pero es esencial para la replicación del ARN, y para el ensamblaje de las nuevas partículas virales¹¹. La replicación del ARN vírico se realiza por otra parte gracias a una de las proteínas no estructurales (NS5B), una ARN polimerasa-ARN dependiente, la cual produce una hebra de ARN negativo, que sirve como molde para fabricar hebras ARN positivo. Los nuevos genomas virales fabricados pueden ser de nuevo replicados y traducidos, o empaquetados, para formar nuevas partículas víricas. Estas nuevas partículas víricas son liberadas por exocitosis, completándose el ciclo¹² (Figura 1).

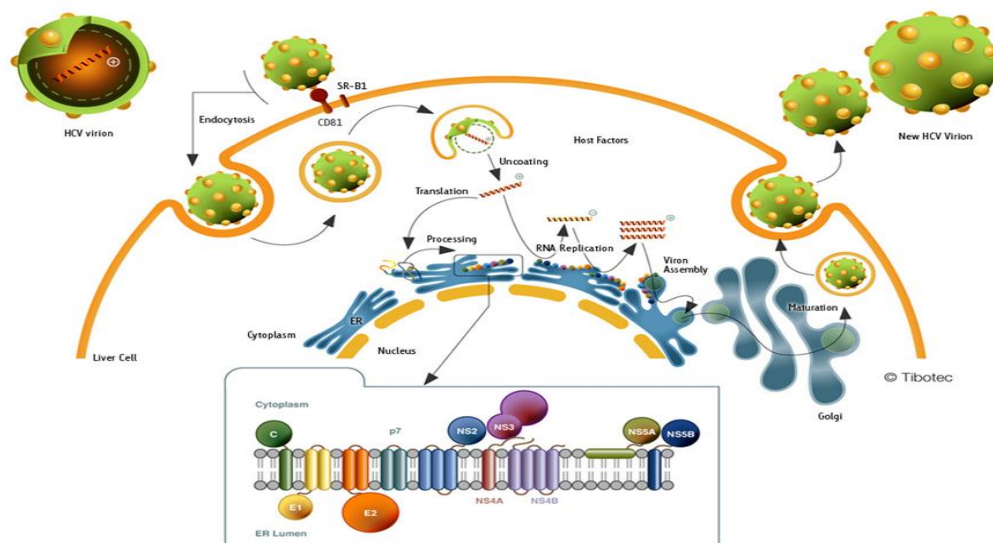


Tabla 1. Ciclo replicativo del VHC (<http://epidemiologiamolecular.com/virus-hepatitis-vhc/>).

Como se puede observar, en su ciclo replicativo el virus no se integra en el genoma de la célula a la que infecta, sino que realiza todo su ciclo en el citoplasma. Esto permite bloquear con diversos fármacos la replicación del virus de forma completa actuando a distintos niveles del ciclo replicativo:

- 1) Inhibidores de la proteasa NS3/4A. Mediante su unión al centro activo, bloquean su ciclo replicativo.
- 2) Inhibidores de la proteína NS5A, esencial para la replicación del RNA del virus y para el ensamblaje de las nuevas partículas víricas. Bloquean su unión a la proteína, e inhiben la interrelación entre la NS5A y los lugares de replicación intracelular del virus.

3) Inhibidores de la proteína NS5B (proteína no estructural del virus), que actúa como ARN polimerasa en la replicación del virus creando un ARN de polaridad negativa.

Disponemos de dos tipos:

3.1) Los análogos de nucleósidos, que se incorporan en el ARN y bloquean la cadena, inhibiendo competitivamente la replicación del VHC mediante la unión al sitio catalítico de la enzima (no modifica el centro activo de la enzima)

3.2) Los no análogos a nucleósidos, que bloquean antes del inicio de la cadena y son inhibidores no competitivos.

2. OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento del VHC. Destacar la ventaja que ha supuesto la aparición de los nuevos fármacos de acción directa en la evolución de la enfermedad, y describir las principales pautas terapéuticas utilizadas en la actualidad.

Se realiza una breve descripción de como se ha desarrollado la prescripción de estos medicamentos en España, y en concreto la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM).

3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de estudios relacionados con el tratamiento de la Hepatitis C en la práctica clínica actual.

Las publicaciones se obtuvieron de la base de datos PubMed, de la publicación electrónica UpToDate, y de las guías actualizadas de la Asociación Española para el Estudio del Hígado y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C), y de la Guía de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL).

Se consultaron páginas web con información especializada de la enfermedad, así como las Fichas Técnicas de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del VHC.

Se ha buscado un enfoque actualizado y práctico del tema, así como el conocimiento de la evolución de la prescripción en la CAM, mediante la participación activa de la Dra. Carmen Quereda, Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Clasificación de los Antivirales de Acción Directa frente al VHC

Los AAD frente al VHC que disponemos en la actualidad se clasifican según la diana del ciclo replicativo del virus sobre la que actúan. Los fármacos de los que disponemos en 2017 pertenecen a una de las siguientes familias:

- **Inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4A:**

Los fármacos que forman parte de esta familia tienen la terminación “previr”. Los primeros que aparecieron fueron el Telaprevir y Boceprevir (IP de primera generación). En la actualidad han sido sustituidos por los IP de segunda y tercera generación, que tienen mayor potencia y una farmacocinética que permite que sean administrados una vez al día. Tienen actividad frente a los genotipos 1 (más actividad frente al 1b que al 1a), 2 y 4. No tienen actividad frente al genotipo 3, y apenas hay experiencia con los genotipos 5, 6 y 7. En el genotipo 2 no se han ensayado, al haber disponibles en la actualidad otros fármacos con mayor actividad frente a él. Su barrera genética es mayor que la de los IP de 1ª generación, aunque pueden desarrollarse resistencias que comprometan tratamientos futuros con fármacos de la misma familia. Son fármacos seguros, tolerándose mejor que los de primera generación, y con menos interacciones con otros fármacos¹³. Los IP aprobados en EEUU y Europa actualmente son: Simeprevir, Paritaprevir y Grazoprevir. El Glecaprevir (Abbvie) y Voxilaprevir (Gilead) se encuentran en fases avanzadas de investigación, y aportan entre otras mejoras, la actividad frente al genotipo 3.

- **Inhibidores de la NS5A:**

Estos fármacos tienen la terminación “asvir”. Tienen actividad frente a los genotipos del 1 al 6 (más actividad frente a 1b que al 1a al igual que los IP). Son bien tolerados, con efectos adversos leves que no suelen motivar la suspensión del tratamiento. De forma global tienen menos interacciones que los IP¹³.

Tienen elevada potencia, con pocos fracasos al tratamiento. Su farmacocinética permite su administración en una dosis única diaria. La barrera genética a la resistencia de esta familia de fármacos es moderada, siendo frecuente la aparición de resistencias en pacientes que fracasan al tratamiento. Esta posibilidad es menor en los inhibidores de la NS5A más modernos (Velpatasvir, Elbasvir y Pibrentasvir), y puede condicionar la elección del segundo tratamiento en pacientes que fracasan.

Los inhibidores de la NS5A aprobados en 2017 en EEUU y Europa son: Daclatasvir, Ledipasvir, Velpatasvir y Elbasvir. El Daclatasvir es el único que existe sin coformular, el resto se encuentran coformulados con otros fármacos de acción directa. El Pibrentasvir (Abbvie) se encuentra en investigación en fase III. Se va a usar coformulado con glecaprevir, con resultados prometedores.

- **Inhibidores de la polimerasa NS5B:**

Los fármacos de esta familia tienen la terminación “buvir”. Hay dos grupos dentro de esta familia, los inhibidores de la polimerasa análogos a nucleósidos (Sofosbuvir) y los no análogos (Dasabuvir).

El Sofosbuvir, como único representante de la familia de inhibidores de la polimerasa NS5B análogos de nucleósidos, es un fármaco con una elevada potencia antiviral, y actividad sobre todos los genotipos del VHC (pangenotípico). Su farmacocinética permite su administración en una sola toma diaria, con muy pocos efectos secundarios, y pocas interacciones. Otra de sus ventajas sobre otros compuestos es su alta barrera genética, siendo excepcional la selección de cepas resistentes a este fármaco en pacientes que fracasan al tratamiento. Debido a estas características, es un fármaco muy utilizado en las diferentes pautas de tratamiento¹⁴.

A diferencia del Sofosbuvir, el Dasabuvir (único representante comercializado de la familia de los inhibidores de la polimerasa NS5B no análogos de nucleósidos) tiene una potencia antiviral baja, solo actúa frente al genotipo 1 y su barrera genética para la aparición de mutaciones de resistencia, es baja. Es un fármaco seguro, con pocos efectos secundarios, bien tolerado, y con pocas interacciones. Por su farmacocinética debe administrarse dos veces al día.

4.2 Fármacos disponibles en 2017 para el tratamiento del VHC

Actualmente los fármacos para el tratamiento de la hepatitis C pueden encontrarse coformulados (varios principios activos en una misma forma farmacéutica) o sin coformular.

- **Fármacos sin coformular:**

- Simeprevir (Olysio®, Janssen): es un IP de segunda generación eficaz en pacientes con genotipo 1 y 4. Se utiliza en dosis de 150 mg día con una duración del tratamiento de 12 a 24 semanas. Hay experiencia demostrada de su utilización combinada con Interferón

pegilado y Ribavirina, con Sofosbuvir, y con Daclatasvir. Se tolera bien y tiene efectos secundarios leves como fotosensibilidad, erupciones cutáneas tipo rash, elevación de las transaminasas y de la bilirrubina. Sin embargo no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática avanzada, ya que podrían verse aumentados los niveles en sangre de este fármaco y producir toxicidad. Además hay interacciones con fármacos inductores o inhibidores del CYP450 3A. Hoy en día ha sido desplazado por otros fármacos debido a su menor potencia, sus interacciones, y su falta de coformulación. Se puede emplear cuando hay fracaso con otras pautas de tratamiento con AAD.

Los principales ensayos clínicos que permitieron su comercialización son los siguientes: OPTIMIST-1, OPTIMIST-2, COSMOS, OSIRIS y PLUTO¹⁵.

- Daclatasvir (Daklinza®, BMS): es un inhibidor del complejo NS5A de primera generación eficaz contra los genotipos del 1 al 6. Se utiliza en dosis de 60 mg al día con duración del tratamiento de 12 a 24 semanas. A pesar de ser un fármaco seguro y bien tolerado, no es una de las primeras opciones en el tratamiento debido a que hay otras opciones más cómodas y con mejor relación coste-eficacia. Existe experiencia con su combinación con diferentes AAD, sobre todo con Sofosbuvir (con y sin Ribavirina). Hasta la comercialización del Velpatasvir, ha tenido el protagonismo en el tratamiento del genotipo 3, ya que había menos alternativas terapéuticas en este genotipo.

Los principales ensayos clínicos que permitieron su comercialización son 4 ensayos abiertos: AI444040, ALLY-1, ALLY-2, y ALLY-3¹⁶.

- Sofosbuvir (Sovaldi®, Gilead): es un inhibidor de la polimerasa NS5B análogo de nucleósido eficaz contra todos los genotipos y tiene una gran potencia. Se usa combinado con otros antivirales contra los genotipos del 1 al 6, y asociado con Ribavirina en el genotipo 2. Es más eficaz contra el genotipo 1a que frente al 1b a diferencia de los IP y los inhibidores de la NS5A. Se usa con dosis de 400 mg al día, con pautas de 8 a 24 semanas en función del genotipo, la carga viral de VHC basal, y la fibrosis hepática del paciente. Es un fármaco muy seguro con muy pocos efectos adversos y pocas interacciones. Se elimina vía renal, por lo que no se aconseja en personas con insuficiencia renal avanzada. No se han descrito aun mutantes resistentes a este fármaco, lo que le convierte en un fármaco esencial en los tratamientos de rescate tras el fracaso terapéutico.

Los principales ensayos clínicos que permitieron su comercialización fueron los siguientes: NEUTRINO, FISSION, y POSITRON¹⁷.

- **Fármacos coformulados**

- Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir (Viekirax®, Abbvie) con o sin Dasabuvir (Exviera®, Abbvie): Viekirax® combina en una pastilla el Paritaprevir (IP), potenciado con Ritonavir y con Ombitasvir (inhibidor de la NS5A). La dosis empleada es de 150/100 mg de Paritaprevir/Ritonavir y 25 mg de Ombitasvir en una sola toma diaria (lo que equivale a dos pastillas juntas al día). Es eficaz contra los genotipos 1 y 4. En el genotipo 1 se administra siempre junto a Dasabuvir, y para tratar a genotipos 1a se da junto a Ribavirina. En el genotipo 4 no se da Dasabuvir, pero si se administra junto a Ribavirina. No se debe usar en pacientes con enfermedad hepática avanzada, ni en aquellos que hayan fracasado con tratamientos con otros IP.

El Dasabuvir es un inhibidor de la polimerasa no análogo de nucleósidos que es activo solo frente al genotipo 1. Por su baja potencia siempre se da en combinación con Paritaprevir-Ritonavir y Ombitasvir. Se administra a la dosis de 250 mg cada 12 horas.

Son fármacos seguros y bien tolerados, con un porcentaje de éxito muy grande (mayor del 90%) y con menor coste que otras alternativas terapéuticas. Sin embargo hay que dar mayor número de pastillas y hay más interacciones.

En los principales ensayos clínicos en los que se ha estudiado la eficacia y seguridad de estos fármacos son: SAPPHIRE 1 y 2, PEARL I-IV, SAPPHIRE-2, y TURQUOISE I y II^{18,19}.

- Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier®, MSD): este fármaco combina en un solo comprimido 100 mg de Grazoprevir (IP) y 50 mg de Elbasvir (inhibidor de la NS5A). Se administra una vez al día y es eficaz en los genotipos 1, 4 y 6. Se ha demostrado eficacia en coinfectados con VIH, y en insuficiencia renal. Tiene una eficacia superior al 90%. Sin embargo en el genotipo 1a, cuando hay polimorfismos de resistencia en la NS5A, los porcentajes de eficacia disminuyen. En estos casos, o cuando no se hace el test de resistencia basal, se recomienda administrar también Ribavirina y aumentar a 16 las semanas de tratamiento.

La eficacia y seguridad de este compuesto fueron evaluadas en 8 ensayos clínicos, realizados en aproximadamente 2000 pacientes con o sin cirrosis: C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, C-SCAPE, C-EDGE TE, C-SALVAGE, y C-EDGE COSTAR²⁰.

- Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®, Gilead): este fármaco combina en un comprimido 400 mg de Sofosbuvir (inhibidor de la polimerasa NS5B) y 400 mg de Ledipasvir (inhibidor de la NS5A). Tiene eficacia superior al 90% y hay amplia experiencia en los genotipos 1 y 4 en cualquier grado de fibrosis. En el genotipo 3 hay menos eficacia y menos experiencia. En pacientes de genotipo 1a que han fracasado a otros tratamientos, se ha demostrado que la presencia de mutaciones resistentes al Ledipasvir disminuye la eficacia, por lo que se recomienda dar junto a Ribavirina. No tiene apenas interacciones. Los principales ensayos clínicos que permitieron su comercialización son los siguientes: ION 1, ION 2, ION 3, ION 4, LEPTON, Ensayo 1119, y ELECTRON-2²¹.

- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®, Gilead): es una combinación de 400 mg Sofosbuvir con 100 mg de Velpatasvir que es un inhibidor de la NS5A de segunda generación que mejora la actividad frente al genotipo 3 con respecto a Harvoni®. Se administra una vez al día, tiene actividad pangenotípica y la duración del tratamiento es de 12 semanas excepto en pacientes con cirrosis descompensada. En pacientes en los que el virus tiene ciertas mutaciones y en cirrosis descompensada se administra junto con Ribavirina. Tiene efectos secundarios leves como cefalea, náuseas y cansancio.

Los principales ensayos clínicos que han permitido su comercialización son los estudios ASTRAL (del 1 al 5)²².

4.3 Indicaciones del tratamiento del VHC

El tratamiento del VHC está indicado en todos los pacientes con infección activa (independientemente del grado de fibrosis), salvo en pacientes, que por cualquier motivo tengan una esperanza de vida muy corta debido a comorbilidades no relacionadas con el hígado²³.

El objetivo principal del tratamiento es reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la infección crónica, una vez alcanzada la curación virológica tras la RVS. Este beneficio será más evidente, cuanto más avanzada sea la hepatopatía del paciente. Por otro lado, el tratamiento en estadios poco avanzados de fibrosis se ha asociado a mayor tasa de éxito, posibilidad de curación con tratamientos más cortos, y con menos efectos adversos. El tratamiento de la infección del VHC de forma precoz, puede también jugar un importante papel en la disminución de la transmisión de la infección, y en la erradicación de la misma a largo plazo.

En pacientes con cirrosis descompensada, la posibilidad de tratamiento del VHC con AAD, y la consecución de RVS, ha cambiado de manera importante la historia natural de estos pacientes, aunque no siempre se pueda evitar la indicación del trasplante. En este tipo de pacientes, el inicio del tratamiento debe realizarse sin demora²⁴.

A pesar de lo expuesto anteriormente, estos fármacos siguen teniendo un precio muy elevado en la actualidad, lo que puede condicionar el comienzo del tratamiento del VHC de forma inmediata en todos los pacientes. Cuando esta circunstancia ocurre, se recomienda priorizar en los siguientes supuestos, incluidos en las Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C²⁵:

- 1) Pacientes con fibrosis moderada o avanzada (con una elastografía de transición hepática igual o mayor de 7,2 kilopascales).
- 2) Enfermedad extrahepática asociada al VHC.
- 3) Pacientes con prácticas activas consideradas de riesgo para la transmisión de la infección.
- 4) Mujeres con deseo de procreación.

4.4 Criterios de selección en la elección del tratamiento del VHC

Una vez diagnosticada una hepatitis C crónica, y antes de iniciar el tratamiento, se debe disponer de una analítica general, de una determinación de carga viral de VHC basal y del genotipo y subtipo de VHC. Hay seis genotipos principales del VHC, con pautas de tratamiento y respuesta a ellas diferente. Es también muy importante evaluar el grado de daño hepático (grado de fibrosis y si existe o no o cirrosis). La evaluación de la fibrosis se realiza en la actualidad mediante diversas pruebas no invasivas, entre la que destaca la elastografía de transición (Fibroscan). El grado de daño hepático nos va a influir a la hora de priorizar el tratamiento (teniendo prioridad los pacientes con grados de fibrosis más avanzada), y en la valoración de pautas de tratamiento más largas o con ribavirina.

Se debe conocer la historia de fracasos a tratamientos antivirales previos, y evaluar la existencia de comorbilidades. Es muy importante conocer la medicación concomitante en todos los pacientes, y valorar las posibles interacciones. Para ello es muy útil la utilización de la página de interacciones de la Universidad de Liverpool¹³. También es importante que los pacientes estén concienciados de la importancia de una buena adherencia al tratamiento, para no perder oportunidades de respuesta.

Para elegir la pauta de tratamiento, no se recomienda realizar un estudio de resistencias basales, salvo con fines de investigación y en fracasos con AAD, ya que estas no tienen impacto sobre la RVS cuando son previas al inicio tratamiento.

Durante el tratamiento y seguimiento, la única carga viral imprescindible es la que determinará la RVS a las 12 semanas después de terminar el tratamiento, el resto son opcionales.

4.5 Pautas de tratamiento del VHC

En la actualidad el tratamiento del VHC consiste en la combinación de al menos dos antivirales de acción directa con diferentes dianas frente al virus. La duración de este oscila entre 8 y 24 semanas, siendo las pautas más largas en pacientes con cirrosis descompensada.

La Ribavirina se añade en aquellas circunstancias en la que se ha demostrado que aumenta la posibilidad de alcanzar RVS.

Las principales características de las combinaciones usadas en la actualidad en el tratamiento del VHC se resumen en la Tabla 1, expuesta a continuación.

	NS3	NS5A	No análogos NS5B	Análogos NS5B	RBV	Genotipo	Combo	Duración
Parietaprevir/ritonavir/ Ombitasvir+Dasabuvir	●	●		● (no en 4)	● (no en 1b)	1 y 4	Si (salvo Dasabuvir)	1a y 4→12/24 semanas 1b→8 ¹ /12 semanas 4→(sin Dasabuvir)12/24 semanas.
Grazoprevir/Elbasvir	●	●			+/-	1 y 4	Si	12/16 semanas
Sofosbuvir/Ledipasvir Sofosbuvir/Velpatasvir Sofosbuvir+Daclatasvir		●	●		+/- +/- G3 +/-	1 y 4 1-6 1,2 y 3	Si Si No	8 (G 1) ² /12/24 semanas 12 semanas 12/24 semanas
Sofosbuvir+Simeprevir	●		●		+/-	1 y 4	No	12/24 semanas

^{1,2}Criterios para tratamiento 8 semanas: PCR VHC<6 M UI/ml; naive para tratamiento; sin cirrosis; ¹(Genotipo 1b); ²(Genotipo 1 b y 1 a)

Tabla 1. Pautas de tratamiento recomendadas para el VHC

En todos los casos se recomienda revisar las siguientes guías de tratamiento actualizadas: Guías españolas AEEH/SEIMC²⁵; Guías Europeas EASL²³, Guías americanas AASLD²⁶. El objetivo de estas guías es facilitar la labor de los médicos que tratan pacientes infectados por el VHC, indicándoles las pautas más recomendables que pueden

determinar mayor probabilidad de curación, con menor riesgo y menor duración del tratamiento.

En la elección de la pauta de tratamiento debe también tenerse en cuenta el coste económico del mismo. En España, el precio de los diferentes fármacos varía en cada Comunidad Autónoma. Es importante por este motivo, consultar las guías locales, que valoran el aspecto de coste efectividad.

Las pautas de tratamiento recomendadas en la actualidad en función del genotipo de VHC, se especifican en la Tabla 2.

GENOTIPO	PAUTAS	DURACIÓN Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
1 ^a	SOF + LDV	Sólo 8 s: En naive, CV≤6 x10 ⁶ UI/mL, y no cirrosis (precaución en F3) 12 s sin RBV: Naive con o sin cirrosis compensada; pretratados* sin cirrosis compensada si no hay resistencias en NS5A 12 s + RBV: En cirrosis descompensada. En pretratado* con resistencias en NS5A o sin poder descartarlas, con o sin cirrosis 24 s: En el caso anterior y contraindicación de RBV 24 s + RVB: En trasplantados hepáticos con cirrosis descompensada
	PTV/RTV + OBV + DSV + RBV	12 s: En no cirrosis; 24 s: En cirrosis compensada No se debe usar en cirrosis descompensada ni en fracasos previos a IP
	GZR + EBR	12 s sin RBV: Si no hay resistencias a EBV, o si CV≤800.000 UI/mL 16 s + RBV: Si resistencia a EBV (o test no disponible) y/o CV >800.000 UI/mL. No se debe usar en cirrosis descompensada
	SOF + VEL	12 s 12 s + RBV: En cirrosis descompensada
1b	SOF + LDV	Solo 8 s: En naive, CV≤6 x10 ⁶ UI/mL, y no cirrosis (precaución en F3) 12 s sin RBV: Naive con CV>6 x10 ⁶ UI/mL o cirrosis; pretratados* sin cirrosis 12 s + RBV: En pretratado* y cirrosis compensada ^c ; en cirrosis descompensada 24 s + RVB: En trasplantados hepáticos con cirrosis descompensadas 24 s sin RBV: si indicación de RBV y con contraindicación para la misma
	PTV/RTV + OBV + DSV	12 s sin RBV 8 s sin RBV: En naive y no cirrosis (precaución en F3) No se debe usar en cirrosis descompensada
	GZR + EBR	12 s No se debe usar en cirrosis descompensada Añadir RBV si fracaso previo a IP
	SOF + VEL	12 s
2	SOF + RBV	12 s; 24 s: En cirrosis
	SOF + DCV	12 s: Poca experiencia con esta pauta; añadir RBV: en cirrosis descompensada 16 a 24 s: En cirrosis compensada
	SOF + VEL	12 s; añadir RBV: En cirrosis descompensada
3	SOF + DCV	12 s: naive sin cirrosis; en pretratados* sólo si no mutación Y93H 12 s con RBV: En pretratado* sin cirrosis y con la mutación de resistencia Y93H, o sin test de resistencias disponible 24 s con RBV: En cirrosis compensada o descompensada 24 s: Si recomendada RBV y contraindicación para recibirla
	SOF + VEL	12 s: En naive sin cirrosis; en pretratado* o cirrosis, sólo si no mutación Y93H 12 s con RBV: En pretratado* o cirrosis y con la mutación de resistencia Y93H, o sin test de resistencias disponible 24 s con RBV: En cirrosis compensada 24 s: si recomendada RBV y contraindicación para recibirla

4	SOF + LDV	12 s : Naive 12 s + RBV : En pretratados*; En cirrosis descompensada 24 s : Si recomendada RBV y contraindicación para recibirla
	PTV/RTV + OBV + RBV	12 s +/- RBV (si hay problemas con RBV podría darse la pauta sin RBV) No se debe usar en cirrosis descompensada
	GZR + EBR	12 s 16 s con RBV : Valorar esta pauta en pretratado* y CV<800.000 UI/mL No se debe usar en cirrosis descompensada
	SOF + VEL	12 s 12 s con RBV : En cirrosis descompensada 24 s : En cirrosis descompensada y contraindicación de RBV

Tabla 2. Pautas de tratamiento del VHC según genotipo

4.6 Situación en España, y en concreto la Comunidad Autónoma de Madrid, del tratamiento del VHC

A finales de 2014 pudimos disponer en nuestro país de los primeros antivirales de acción directa de segunda generación fuera de ensayo clínico. Previamente a que se comercializaran en España, se solicitaron estos medicamentos por el programa de Uso Compasivo. Se solicitaron para aquellos pacientes en los que su médico responsable estimaba urgente el inicio de tratamiento, por estar en peligro de descompensación y muerte. Los fármacos a los que se pudo acceder por esta vía fueron sofosbuvir, daclatasvir y simeprevir. Desde el año 2014, los AAD se han incluido en la prestación farmacéutica financiada por el Sistema Nacional de Salud. El coste de estos fármacos en los primeros meses de su comercialización fue muy elevado. Por este motivo se reguló su uso, restringiéndose en un principio a pacientes en estadios avanzados de fibrosis.

El 1 de abril de 2015 entró en vigor el “Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud”, que ha supuesto un impulso definitivo en el tratamiento de la Hepatitis C en nuestro país. En la Comunidad de Madrid la Consejería de Sanidad ha ido emitiendo recomendaciones de empleo de estos fármacos, según criterios de coste-efectividad. La solicitud del tratamiento se ha realizado a través de una base de datos electrónica (Registro de Utilización de Agentes Antivirales de Acción virus de la Hepatitis C, RUA-VHC), donde se han ido recogiendo los tratamientos llevados a cabo en nuestra comunidad, con datos basales de todos los pacientes, y datos de seguimiento. Hasta mediados de 2016, los tratamientos se limitaban a pacientes con fibrosis significativa, enfermedad extrahepática por VHC o con riesgo elevado de transmisión. A partir de mediados de 2016 se ha ampliado a pacientes con fibrosis más leve.

Con el Plan Nacional para el tratamiento del VHC se puso en marcha una financiación que empezó destinada a abordar los casos más graves de la enfermedad, pero que se ha ido extendiendo hacia el tratamiento a casos también más leves, con el objetivo final de conseguir la eliminación de la infección del VHC en nuestro país. Se han tratado así más de 73000 pacientes, consiguiéndose tasas de curación y seguridad muy similares a las reportadas en los ensayos clínicos.

Es importante destacar que, como consecuencia de las negociaciones entre la Industria Farmacéutica y las autoridades sanitarias, el coste de los nuevos tratamientos ha disminuido de manera significativa. Además, dicho coste puede verse modificado a medida que vayan apareciendo nuevos fármacos, favoreciendo la implantación de programas de erradicación del VHC.

5. CONCLUSIONES

La infección por el VHC constituye un problema sanitario grave a nivel mundial por su elevada incidencia. Hasta hace unos años, la eficacia del tratamiento del que se disponía era limitada, incluso una parte importante de los pacientes se veían obligados a abandonarlo debido a la aparición de efectos adversos graves.

El descubrimiento de los nuevos AAD ha supuesto un antes y un después en el tratamiento del VHC. Gracias a la combinación de estos fármacos se ha logrado alcanzar la RVS en más del 90% de los pacientes tratados, reduciendo al mínimo los efectos secundarios, y la complejidad posológica.

En 2014, la comercialización de un único fármaco AAD (Sofosbuvir, Sovaldi[®]) eficaz contra todos los genotipos originó una gran controversia en España. Su elevado coste impedía su administración a todos los pacientes, siendo necesario priorizar los casos más graves.

Con la aparición de nuevas moléculas igualmente eficaces en la curación de los pacientes infectados, comenzaron las negociaciones entre la Industria Farmacéutica y las autoridades sanitarias, viéndose disminuido de manera significativa el coste de los nuevos tratamientos. Esto hizo posible que los hepatólogos e infectólogos dispusieran al fin de un arsenal terapéutico variado compuesto por numerosos AAD, permitiéndoles tratar a una gran mayoría de los pacientes infectados.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59:318-27.
2. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61:77-87.
3. OMS, Nota descriptiva. Hepatitis C. Abril 2017. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/
4. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333- 42.
5. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence: update. 2003
6. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatic* 2013; 10: 553-62.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
8. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 562-569.
9. Strader DB, Seeff LB. A brief history of the treatment of viral hepatitis C. *Clinical Liver Disease* 2012; 1: 6–11.
10. Rosenberg S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. *J Mol Biol*, 2001; 313:451-64.
11. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, et al. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *J Virol* 2008; 82: 7964-76
12. Koutsoudakis G; Fornis X, Pérez del Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterología y Hepatología* 2013, 36: 280-93.
13. HEP Drug Interaction Checker, Liverpool University. Disponible en: <http://hep-druginteractions.org/>
14. Hlaing NKT, Mitrani RA, Aung ST, Ehyo WW, Serper M, Kyaw AMM, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Based DAA Regimens for Hepatitis C Virus Genotypes 1 - 4 and 6 in Myanmar: Real-world experience. *J Viral Hepat* 2017. May 5. [Epub ahead of print].

15. Ficha técnica de Olysio®. disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
16. Ficha técnica Daklinza®. disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
17. Ficha técnica Sovaldi®. disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
18. Ficha técnica de Viekirax®. disponible en:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130406/anx_130406_es.pdf
19. Ficha técnica de Exviera®. disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf
20. Ficha técnica de Zepatier®. disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf
21. Ficha técnica de Harvoni®. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf
22. Ficha técnica de Eplclusa®. disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf
23. European Association of the Study of the Liver (EASL). Recommendations of treatment of hepatitis C. 2017. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2017/Full-report.pdf>
24. Fernández-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Crespo J, Arenas J, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry. Hepatology. 2017. Feb 7. [Epub ahead of print].
25. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la hepatitis C (n.d.). Disponible en: www.aeeh.es y www.seimc.org
26. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel: Hepatitis C Guidance: AASDL-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org>.