



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TRATAMIENTO PANGENOTÍPICO DEL VIRUS  
DE LA HEPATITIS C.**

Autor: Marta García Cidón

Fecha: Febrero 2020

Tutor: Belén Menchén Viso

## **ÍNDICE:**

### **1: RESUMEN**

### **2: INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

- ESTRUCTURA DEL VIRUS Y VARIABILIDAD GENÉTICA
- CILCO DE REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C
- PRESENTACIÓN CLÍNICA
- TRANSMISIÓN
- DIAGNÓSTICO

### **3: OBJETIVO**

### **4: METODOLOGÍA**

### **5: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

- ANTECEDENTES DEL TRATAMIENTO
- ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA
- DIANAS TERAPÉUTICAS DEL TRATAMIENTO PANGENOTÍPICO
- POSIBLES COMBINACIONES
- FÁRMACOS PANGENOTÍPICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

### **6: CONCLUSIONES**

### **7: BIBLIOGRAFÍA**

## 1: RESUMEN

La hepatitis C es una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (VHC) y actualmente es el principal causante de enfermedad hepática crónica, pudiendo evolucionar en hepatocarcinoma, cirrosis o trasplante hepático en el mundo occidental. Presenta una elevada prevalencia. Hasta ahora se estimaba que el 3% de la población mundial estaba infectada por este virus (180 millones de personas aproximadamente), cifra que está disminuyendo gracias a los nuevos antivirales de acción directa.

Se ha visto que aproximadamente un 30% de esta población desconocen que padecen la enfermedad. La principal causa de este desconocimiento, se debe a que en la mayoría de los casos son infecciones asintomáticas, y en caso de aparecer síntomas, éstos van a ser síntomas inespecíficos como fiebre, náuseas, fatiga...etc. Es por esto que cuando el paciente ya ha sido diagnosticado, la enfermedad ya está muy avanzada.

## 2: INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La infección por el virus de la hepatitis C se considera una pandemia ya que es una de las principales causas de hepatopatía crónica, afectando a un 3% de la población mundial. La prevalencia varía en función del país, del grado de desarrollo e incluso de las circunstancias sanitarias. Del total de la población, se estima que solo en EEUU hay un total de 4 millones de personas afectadas y en torno a 5 millones en Europa. En España se estima que en torno al 0,22% de la población está infectada y que un 75% de ellos evolucionan a cronicidad. Entre un 10 y un 20 % desarrollan una cirrosis dentro de un plazo de 20 años y un 2% de los pacientes desarrollan un cáncer a nivel hepático. [1, 23]

### **Epidemiología - Prevalencia mundial**

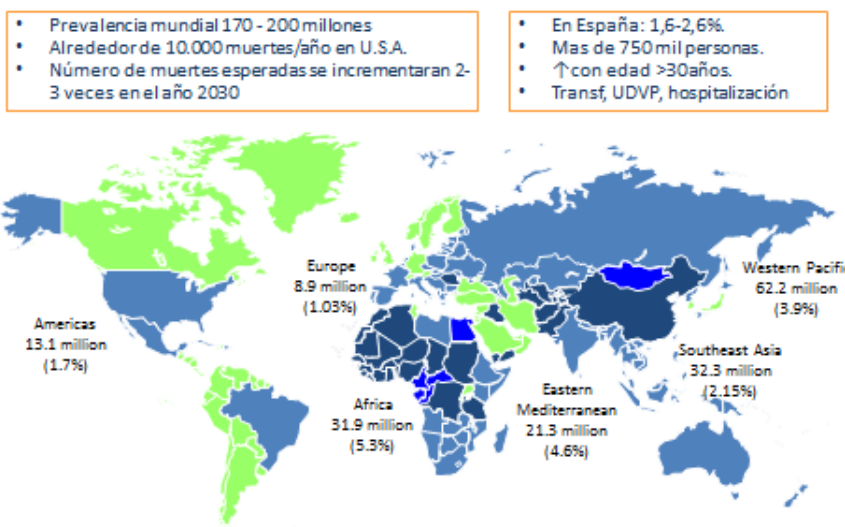


Figura 1: Prevalencia de la enfermedad a nivel mundial.

## ESTRUCTURA DEL VIRUS Y VARIABILIDAD GENÉTICA. [1, 2]

EL VHC es un virus de ARN descubierto en 1989 que pertenece a la familia Flaviviridae y al género hepacivirus. Se trata de un virus con envuelta, núcleo-cápsida y genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva. Hablamos de un virus que se replica en el interior de los hepatocitos.

Es uno de los virus con una mayor tasa de variabilidad genética. Esta diversidad puede ser intragenoma, dando lugar a lo que conocemos como cuasiespecies víricas e intragenómica, que va a dar lugar a lo que conocemos como genotipos y subtipos. [3]

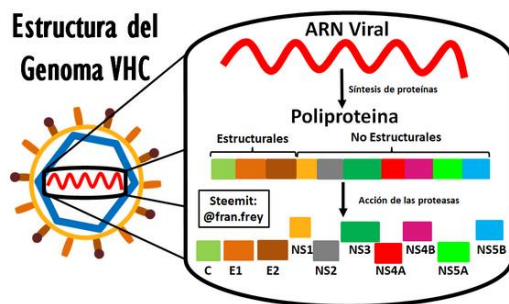


Figura 2: Estructura del genoma del virus de la hepatitis c.

Esta variabilidad genética se debe principalmente a la alta cinética de replicación y la baja fidelidad de la enzima responsable de la replicación, con una tasa de error de aproximadamente  $10^{-4}$ . El término de cuasiespecie aparece cuando dentro de la mezcla homogénea de genomas existe una homología superior al 98%. Los genotipos son aquellos genomas cuyo grado de homología está entre un 66 y un 69%, y hay un total de 6 diferentes. Dentro del genotipo, si la homología está entre el 77 y el 80% hablamos de subtipo y se designan con letras (hay en torno a cien diferentes). [4, 23]

### Genotipos y Cuasiespecies

Término	Definición	Similitud Nucleótidos
Genotipo	Heterogeneidad entre diferentes virus	66% – 69%
Subtipo	Virus estrechamente relacionados dentro de cada genotipo	77% – 80%
Cuasiespecies	Complejo de variantes genéticas dentro de un individuo	91% – 99%

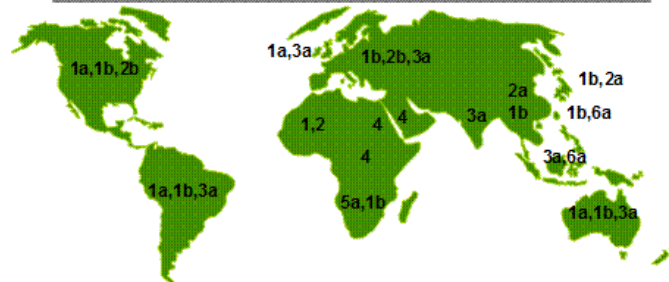


Figura 3: Distribución a nivel mundial de los genotipos y las cuasiespecies del virus de la hepatitis C.

## CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C:

El ciclo de replicación del virus es la base de todos los tratamientos que se emplean en la actualidad para tratar la enfermedad.

El virus se replica mayoritariamente en el citoplasma de los hepatocitos, no sabiendo con exactitud cómo alcanza el virus el citoplasma e inicia el ciclo. Lo único que sabemos es que puede circular libre o unido a lipoproteínas.

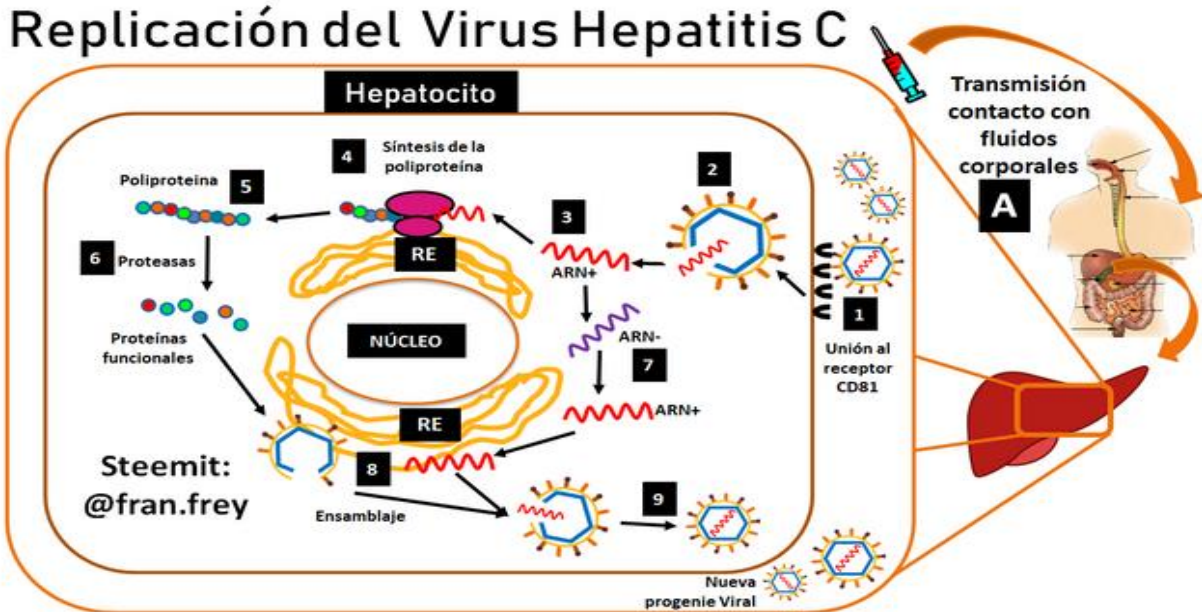


Figura 4: Ciclo de replicación de virus de la hepatitis C.

Una vez que el individuo haya entrado en contacto con un fluido que tenga el virus de la hepatitis C, éste ingresa en la sangre, viaja al hígado y allí comienza su ciclo.

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. Aquí aparece la proteasa del VHC (codificada por la región del genoma NS3/4<sup>a</sup>) que se va a encargar junto con otras proteasas de la hidrólisis de la poliproteína. Con las proteínas formadas y con el ARN viral interactúa la proteína NS5A. La proteína NS5A no tiene una función conocida, pero es esencial para la replicación del ARN y para el ensamblaje de las nuevas partículas virales. Aquí aparece otra de las proteínas implicadas en el ciclo, la NS5B. Se trata de una ARN polimerasa que produce una hebra negativa del ARN negativo, que sirve de molde para fabricar la hebra del ARN positivo.

De esta forma ya tenemos los nuevos genomas virales, que pueden ser replicados y traducidos o bien empaquetados para formar nuevas partículas víricas. Estas nuevas partículas se liberan por exocitosis completando así el ciclo.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA:

Podemos hablar por un lado de infección aguda, tratándose principalmente de una infección asintomática. En ocasiones, pueden aparecer síntomas leves e inespecíficos entre los que destacamos fatiga, anorexia, debilidad, ictericia, orina oscura...etc.

Entre un 70 y un 90% de los pacientes con una primera infección aguda va a evolucionar a una forma de la enfermedad crónica. Hablamos de este tipo de infección cuando hay persistencia sérica del ARN VHC durante un periodo superior a seis meses. Los síntomas de la infección crónica son muy similares a los de la infección aguda pero sin ictericia.

A la infección crónica también se le denomina epidemia silenciosa ya que puede permanecer durante muchos años sin presentar síntomas específicos.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de una infección crónica son principalmente la práctica de sexo entre dos hombres, la ingesta de alcohol y las sobreinfecciones por otros virus (VIH, VHB).

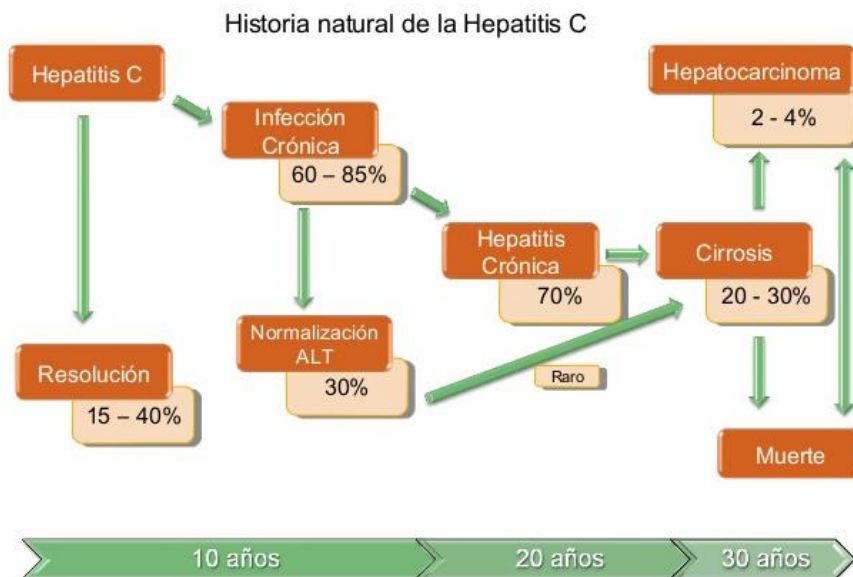


Figura 5: Historia natural de una infección causada por VHC. [5 ,6]

## TRANSMISIÓN [7]

La principal vía de transmisión del virus es por vía hemática, es decir, por contacto directo de sangre infectada.

Hay una serie de factores de riesgo entre los que destaca el consumo de drogas inyectables, transfusiones de sangre o hemoderivados, prácticas sexuales que conlleven la exposición a la sangre o la reutilización o esterilización inadecuada de material médico, en concreto, jeringas o agujas.

Otra posible transmisión va a ser la reinfección en personas que ya habían conseguido un RVS.

La transmisión perinatal supone solo un 5% de las infecciones [8, 9]

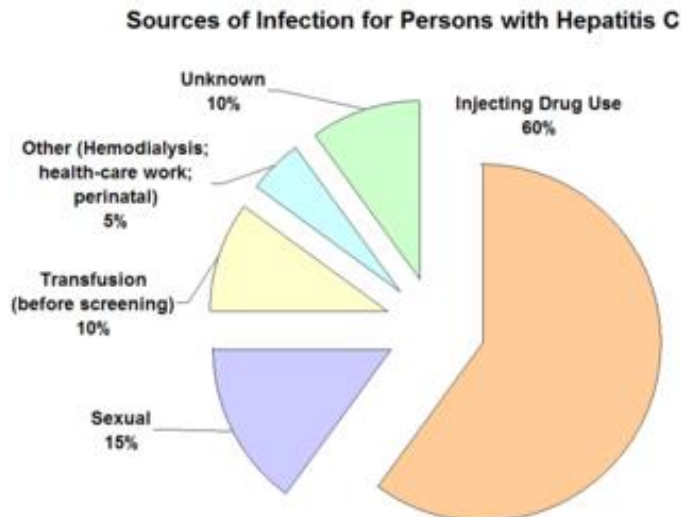


Figura 6: Cifras de fuentes de infección del virus de la hepatitis C

### DIAGNÓSTICO:

Al tratarse de una infección asintomática, resulta difícil el diagnóstico de la enfermedad en la fase aguda. En el caso de la fase crónica, la enfermedad no suele diagnosticarse hasta que aparecen síntomas secundarios del daño hepático.

El diagnóstico se basa en una prueba serológica basándose en la búsqueda de anticuerpos anti-VHC. En caso de que sea positivo pasamos a la confirmación por medio de la detección del ARN del virus.

Entre las estrategias para la eliminación de la hepatitis C, está el diagnóstico en un solo paso (realizar estas dos pruebas anteriores en un mismo momento), para acortar los tiempos de cribado de pacientes y evitar una posible pérdida de pacientes.

Hay un 30% de los pacientes que son capaces de combatir la infección con su propia respuesta inmune sin necesidad de tratamiento.

Para evaluar la magnitud del daño hepático se realizará una biopsia, con la dificultad de que sea una prueba invasiva. Se trata de una intervención que no está libre de riesgos por lo que la evaluación real del grado de fibrosis hepática de forma rutinaria se realiza por medio del Fibrosan. [10, 24]

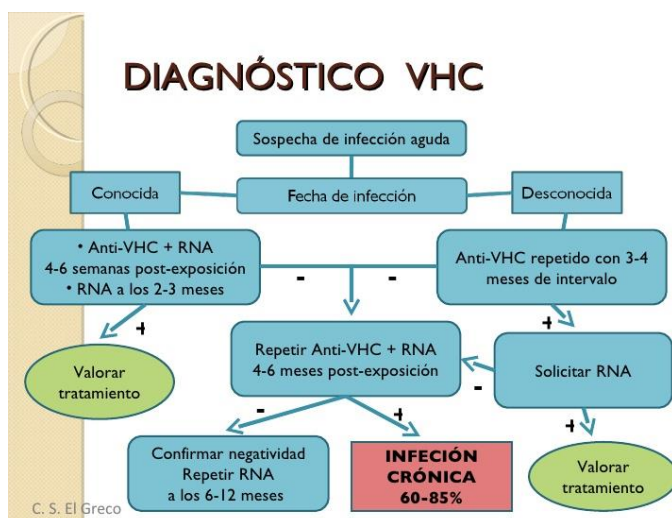


Figura 7: Curso que sigue el diagnóstico

### **3: OBJETIVO:**

El objetivo principal del trabajo realizado es tener una visión global de los conceptos básicos de la enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (VHC), así como el conocimiento de la línea seguida actualmente para el tratamiento de la infección. Dentro de los conceptos globales encontramos su epidemiología, la estructura del genoma, diagnóstico...etc.

Buscamos el conocimiento de la evolución que ha seguido a lo largo del tiempo el tratamiento de la patología, pudiendo entender así la aparición de los tratamientos pangenotípicos, siendo éstos la base del tratamiento empleado actualmente y en lo que queremos profundizar en este trabajo.

### **4: METODOLOGÍA**

La metodología que se ha llevado a cabo a la hora de realizar el trabajo ha sido una revisión sistemática en las principales bases de datos: UpToDate OMS (Organización Mundial de la Salud), EASL (asociación europea del hígado), AEEH (Asociación Española para el estudio del hígado).

Se ha llevado a cabo una revisión y un análisis contrastado de los datos publicados para realizar el trabajo final aquí presentado.

### **5: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CAUSADA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.**

El objetivo principal que buscamos con el tratamiento va a ser curar la infección con el fin de prevenir las posibles complicaciones del hígado, enfermedades extra hepáticas, manifestaciones extra hepáticas y la muerte. Por otro lado, buscamos evitar una posible transmisión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente.

Buscamos lograr una respuesta viral sostenida, SVR12, definida por una carga viral indetectable a las 12 semanas desde la finalización del tratamiento o una SVR24, indetectable a las 24 semanas una vez finalizado el tratamiento. Ambas posibilidades se consideran actualmente como puntos finales del tratamiento según la regulación de la Unión Europea y la de Estados Unidos. Dichos datos han sido corroborados ya que han demostrado que estos parámetros corresponden con una cura definitiva de la infección en la mayoría de los casos con una probabilidad muy baja de recaída tardía.

#### **ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO:**

La infección por el virus de la hepatitis C comenzó a tratarse en 1991. El fármaco empleado en ese momento era el Interferón alfa en monoterapia (la curación solo suponía un 10% de los casos).

El 1998 se incorporó el tratamiento con Ribavirina mejorando los datos de la respuesta viral sostenida.

En el año 2000 se produjo una sustitución del interferón alfa por el Interferón Pegilado mejorando la respuesta y la tolerancia.

Pero a pesar de estas mejoras, las tasas de respuesta continúan sin superar el 50 %, los esquemas terapéuticos son complejos (combinan administración con muchos



comprimidos) y los efectos adversos serios (depresión con riesgo autolítico, anemias severas, pérdida de cabello, ...) suponen un problema de adherencia y persistencia al tratamiento.

## Evolución del tratamiento en Hepatitis C

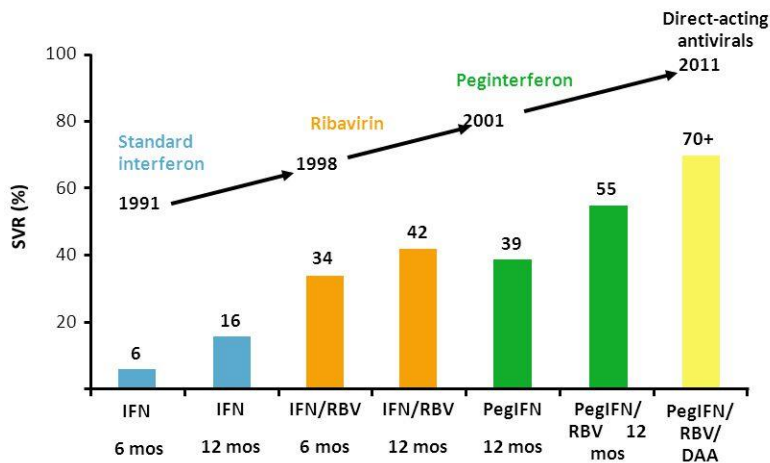


Figura 8: Evolución del tratamiento contra la Hepatitis C crónica

### ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Los antivirales de acción directa (AAD), son la línea de tratamiento que se sigue actualmente para combatir la infección. Son aquellos fármacos cuyo mecanismo de acción es capaz de inhibir la replicación del virus a diferentes niveles.

Estos fármacos presentan una serie de ventajas frente a los que se empleaban anteriormente, entre las que destaca una disminución de los efectos secundarios o una duración más breve del tratamiento sin apenas monitorización.

Los AAD fueron descubiertos en 2011. Los primeros en aprobarse fueron el Telaprevir y Boceprevir (inhibidores de la proteasa del VHC de primera generación), que fueron aprobados para el genotipo 1 y en combinación con el Interferón Pegilado y la Ribavirina. Esto supuso un aumento significativo de la SVR, pero la limitación de la valía única para el genotipo 1 y que al administrarse con el interferón y la Ribavirina, los inconvenientes de dichos fármacos no desaparecían.

Actualmente se sigue una nueva línea de tratamiento conocida como Tratamiento Pangenotípico del VHC. El mecanismo de acción continúa siendo el mismo que los primeros AAD, son fármacos que actúan en diferentes etapas del ciclo del virus evitando la replicación del mismo, pero al ser fármacos más potentes, cuando se usan de forma combinada, conseguimos poder administrarlos libre de Interferón y Ribavirina.

Con esto obtenemos pautas de administración más cortas, bien toleradas y válidos para los diferentes genotipos. [11]

## DIANAS TERAPÉUTICAS DEL TRATAMIENTO PANGENOTÍPICO: [12]

A partir del conocimiento del ciclo replicativo del virus, se han desarrollado fármacos que actúen sobre dianas potenciales con el fin de interrumpir el ciclo a diferentes niveles como pueden ser la entrada, replicación o la formación de partículas infecciosas.

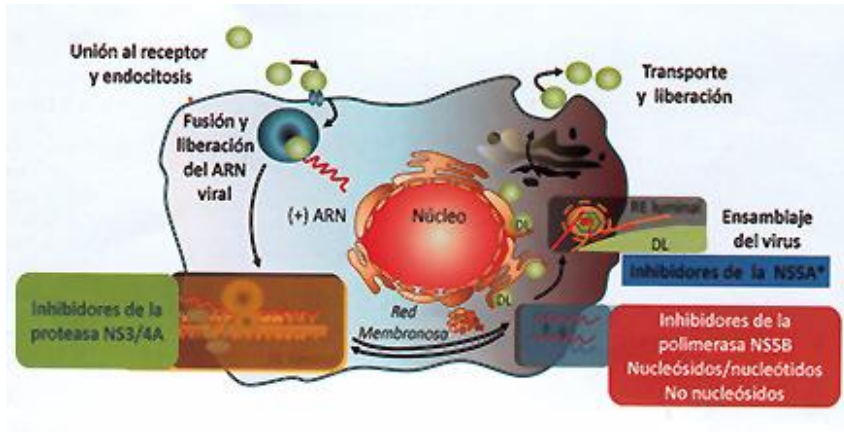


Figura 9: Sitio de acción de las diferentes drogas antivirales en el ciclo de replicación viral del virus de la Hepatitis C

### 1: Inhibidores de la proteasa NS3/4A.

Los fármacos de este grupo tienen la terminación “previr”. Se comenzó con los de primera generación citados anteriormente y actualmente han sido sustituidos por los de segunda y tercera generación con el fin de facilitar la posología y aumentar la potencia. La eficacia de este grupo es frente al genotipo 1,2 y 4. La tolerancia de estos fármacos es alta y con baja interacción con otros fármacos, aun así siempre deben ser revisadas por no estar exenta de ellas.

Los fármacos que pertenecen a este grupo son Glecaprevir y Voxilaprevir.

### 2: Inhibidores de la proteína NS5B.

Estos fármacos tienen la terminación “buvir”. Dentro de esta familia encontramos una subdivisión en dos grupos diferentes. El primero de ellos son los inhibidores de la poimerasa análogos a nucleosidos, en el que incluiríamos el Sofosbuvir. Por otro lado, tendríamos los inhibidores de la polimerasa no análogos, donde incluiríamos al Dasabuvir. En particular, el Sofosbuvir es un fármaco con una elevada potencia y válido para todos los genotipos. La administración de este fármaco sería una sola toma diaria y presenta pocas interacciones y efectos adversos.

### 3: Inhibidores de la proteína NS5A

Estos fármacos tienen la terminación “asvir”. Son fármacos bien tolerados y con efectos adversos leves. La potencia antiviral del fármaco es alta lo que nos va a permitir que presente una posología de una toma diaria.

Los fármacos pangenotípicos de este grupo son Velpatasvir y Pibrentasvir.

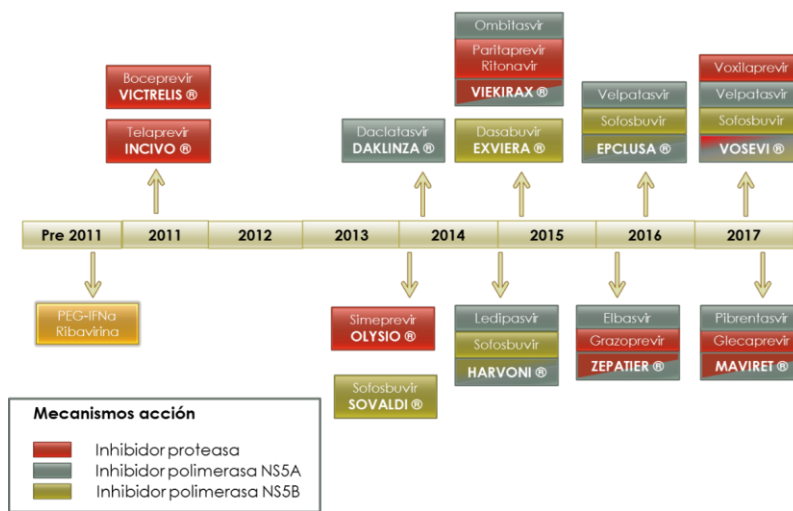
## POSIBLES COMBINACIONES

El tratamiento del VHC consiste en la combinación de diferentes fármacos con el fin de garantizar la inhibición de ciclo replicativo.

Esto es debido a la alta tasa de replicación del virus. El VHC realiza en cada día millones de copias con una alta tasa de errores. Esto, unido a la escasa capacidad correctora de errores por parte de su ARN polimerasa, le proporciona una gran probabilidad de aparición de mutaciones. Estas mutaciones proporcionan la posible resistencia a los fármacos.

El fin de combinar dos o más fármacos con diferentes dianas es poder hacer frente a estas posibles resistencias.

Las combinaciones proporcionan también una serie de ventajas como la eficacia frente a todos los genotipos, el aumento de la seguridad y una disminución de la duración del tratamiento.



[13]

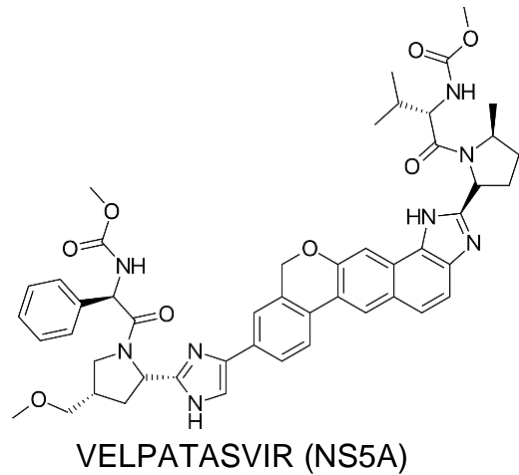
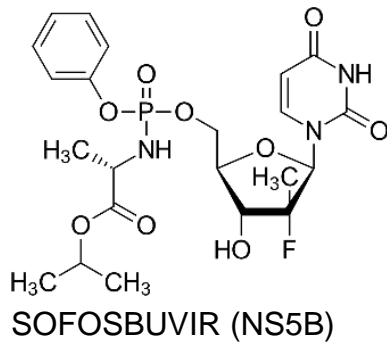
Figura 10: Representación de la evolución cronológica de las diferentes líneas de tratamiento que se han seguido a lo largo del tiempo para el tratamiento del VHC.

## FÁRMACOS PANGENOTÍPICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C: [14]

### EPCLUSA:



Se trata de un fármaco que combina 400mg de Sofosbuvir y 100mg de Velpatasvir en forma de comprimido recubierto.



### Indicaciones:

Epclusa está indicado para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) crónica en adultos.

### Posología:

La dosis recomendada es un comprimido al día acompañado o no de alimentos. Se dará siempre con alimentos si el paciente está en tratamiento con IBP, ya que podría verse afectada la absorción del fármaco.

La duración del tratamiento va a ser de 12 semanas en el caso de que el paciente no presente cirrosis o si la presentara, ésta fuera una cirrosis compensada. En el caso de que nuestro paciente presente cirrosis descompensada el tratamiento se basa en Epclusa con Ribavirina durante 12 semanas o si el paciente es intolerante o no está indicada la Ribavirina, se podría dar Epclusa en monoterapia durante 24 semanas.

### Mecanismo de acción: [15]

El sofosbuvir es un inhibidor de la ARN polimerasa NS5B del VHC. Se trata de un profármaco nucleotídico que al sufrir el metabolismo intracelular forma un trifosfato análogo al de la uridina, de forma que puede ser incorporado al ARN del VHC por la ARN polimerasa NS5B y actúa como finalizador de la cadena.

Por otro lado, el Velpatasvir es un inhibidor de la proteína NS5A del VHC. Esta proteína es esencial tanto para la replicación del virus como para el ensamblaje de los viriones del virus.

### Eficacia:

La combinación de Sofosbuvir y Velpatasvir ha demostrado una elevada eficacia en los genotipos del 1 al 6 del VHC. Esta demostración ha sido ejecutada tanto en pacientes mono como coinfectados con VIH, con o sin cirrosis compensada y en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En todos los casos de ha conseguido un RVS 12 de entre un 90 y un 100%.

Epclusa se ha investigado en tres estudios principales, en los que participaron un total de 1446 pacientes infectados con la hepatitis C (con genotipos 1 a 6) cuyo hígado

todavía podía funcionar correctamente, pero padeciendo algunos de ellos cirrosis hepática compensada. En los tres estudios la medición principal de la eficacia fue el número de pacientes en cuyos análisis de sangre no se detectaron signos del virus de la hepatitis C 12 semanas después del fin del tratamiento (SVR 12). Al examinar los resultados de los estudios de forma conjunta, el 98% de los pacientes (1015 de 1035) que tomaron Epclusa durante 12 semanas dieron un resultado negativo para el virus 12 semanas después del fin del tratamiento.

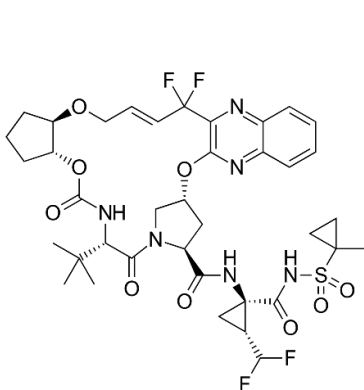
Se llevó a cabo un estudio adicional en 267 pacientes con hepatitis C cuyo hígado no funcionaba adecuadamente (cirrosis de clase B de Child-Pugh). Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron el tratamiento con Epclusa junto con ribavirina durante 12 semanas obtuvieron los mejores resultados, con un 94% de los pacientes (82 de 87) con resultados negativos del virus 12 semanas después del fin del tratamiento.

## MAVIRET:

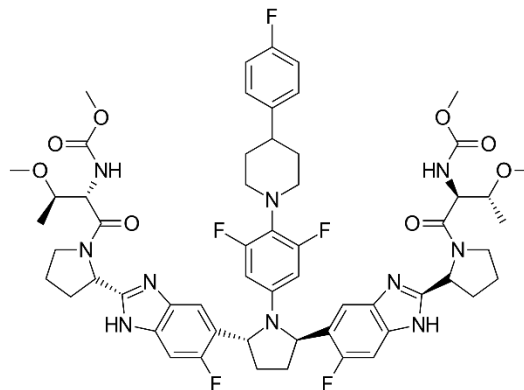


Se trata de un fármaco que combina 100 mg de Glecaprevir y 40m mg de Pibrentasvir en forma de comprimido recubierto con película y considerado de diagnóstico hospitalario.

Se trata de un fármaco que fue autorizado en agosto de 2017.



GLECAPREVIR (NS34A)



PIBIRENTASVIR(NS5A)

### Indicaciones:

Se trata de un antivirico empleado para el tratamiento en adultos y niños mayores de 12 años para el tratamiento de la hepatitis C crónica. Maviret está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C).

### Posología:

La dosis que se recomienda de Maviret en un total de 300mg de Glecaprevir y 120mg de Pibrentasvir, por lo tanto, se deberán de tomar 3 comprimidos juntos una sola vez al día y siempre acompañados de alimentos.

La duración del tratamiento varía en función del genotipo y del tratamiento recibido anteriormente.

### **Duración recomendada del tratamiento con Maviret para pacientes no tratados previamente contra el VHC**

Genotipo	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
GT 1, 2, 4, 5, 6	8 semanas	8 semanas
GT 3	8 semanas	12 semanas

### **Duración recomendada del tratamiento con Maviret para pacientes que presentaron fracaso terapéutico con pegINF + ribavirina ± sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina**

Genotipo	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
GT 1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas
GT 3	16 semanas	16 semanas

### Mecanismo de acción:

Glecaprevir es un inhibidor pangenotípico de la proteasa NS34A del VHC, la cual es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el VHC y esencial para la replicación viral. Por otro lado, el Pibrentasbir es un inhibidor también pangenotípico pero en este caso de la proteína NS5A del VHC, la cual es esencial para la replicación del ARN viral y el ensamblaje de los viriones. [16]

## Eficacia:

En 8 estudios realizados en más de 2300 pacientes con hepatitis C, el 99 % de los adultos sin cirrosis infectados por el genotipo 1, (genotipo más frecuente), dio negativo en la prueba de detección del virus después de 8 semanas de tratamiento con Maviret y el 97 % de los pacientes con cirrosis dieron negativo al cabo de 12 semanas. Se obtuvieron resultados similares para los genotipos 2 y 4-6. La eficacia del medicamento para eliminar el genotipo 3 fue ligeramente menor que para eliminar otros genotipos (95 %).

En un estudio realizado en 47 niños de edades comprendidas entre los 12 y los 18 años con genotipos 1 a 4 y sin cirrosis, todos los pacientes dieron negativo en la prueba de detección del virus después de 12 semanas de tratamiento. Además, los resultados revelaron que la forma en que el medicamento se absorbió, modificó y eliminó del organismo era similar a la de los adultos. Según los datos disponibles en adultos, se espera que Maviret también sea eficaz en el tratamiento de niños con los genotipos 5 y 6.

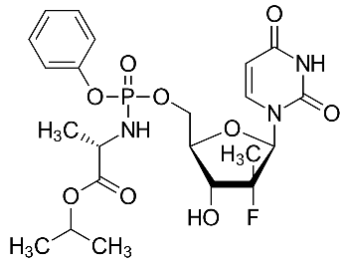
Se ha observado que Maviret es muy eficaz para eliminar el virus de la sangre, especialmente en pacientes que no han recibido un tratamiento previo o que no tienen cirrosis. [17, 22]

## VOSEVI:

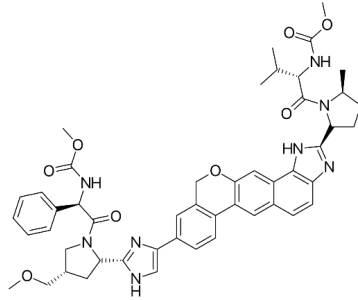


Se trata de un medicamento comercializado en forma de comprimidos recubiertos con película. Está compuesto por 400mg de Sofosbuvir, 100mg de Velpatasvir y 100mg de Voxilaprevir.

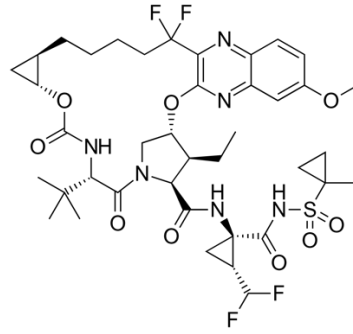
Se trata de un medicamento comercializado en agosto de 2017 y clasificado como de diagnóstico hospitalario. [18]



SOFOSBUVIR (NS5B)



VELPATASVIR(NS5A)



VOXILAPREVIR(NS34A)

**Indicaciones:**

Vosevi está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.

Este fármaco en España tiene restringida la financiación exclusivamente como rescate en el caso de pacientes que han fallado al tratamiento con AADs.

**Posología:**

La dosis recomendada de Vosevi es un comprimido por vía oral acompañado siempre de alimentos. La duración del tratamiento varía en función de los tratamientos empleados con anterioridad y de la presencia o no de cirrosis.

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes no tratados previamente con AAD y sin cirrosis	8 semanas
Pacientes no tratados previamente con AAD y con cirrosis compensada	12 semanas Se puede considerar la duración de 8 semanas en pacientes infectados por el genotipo 3
Pacientes tratados previamente con AAD* sin cirrosis o pacientes con cirrosis compensada	12 semanas

**Mecanismo de acción:**

En este caso se trata de una combinación de tres principios activos diferentes. El primero de ellos ya lo hemos descrito anteriormente. Se trata del Sofosbuvir, inhibidor de la polimerasa NS5B (imprescindible para la replicación viral). El segundo principio



activo es el Velpatasvir, comentado previamente al igual que en el caso anterior. Se trata de un inhibidor pangenotípico de la NS5A. Por último nos encontramos con el Voxilaprevir. Este principio activo es la primera vez que nos aparece. Se trata de un inhibidor pangenotípico de la proteína NS34A del VHC. Con esta combinación Vosevi detiene la multiplicación del virus de la hepatitis C.

### Eficacia:

Con diversos estudios, se ha demostrado que Vosevi es eficaz para el tratamiento de todos los pangenotípicos del virus de la hepatitis C, tanto en pacientes tratados como no tratados con anterioridad. Este fármaco presenta una importante ventaja frente a los citados hasta ahora, y es que puede administrarse en algunos casos un total de 8 semanas (hasta ahora hablábamos de tratamiento de 12 semanas).

Por otro lado, se ha demostrado la efectividad del fármaco en pacientes sin respuesta a un tratamiento previo con inhibidores de NS5A. [19]

La aprobación del fármaco se basó en diferentes ensayos clínicos POLARIS, donde se demostró unas elevadas tasas de curación (RVS 12). Los ensayos demostraron con un tratamiento de 12 semanas la curación del 96-97% de las personas infectadas por cualquiera de los genotipos que puede presentar en virus y que habían sido tratadas con anterioridad con otros DAA. Por otro lado, los datos obtenidos con un tratamiento con Vosevi durante 8 semanas, permitieron alcanzar una tasa de curación de un 95 % de las personas. [20]

### ¿QUIÉN DEBERÍA SER TRATADO?

El tratamiento se debería suministrar a aquellas personas infectadas por el virus de la hepatitis C que estén dispuestos a ser tratados y a aquellos que no presenten contraindicaciones.

Aunque cualquier persona con VHC debería ser tratada de forma inmediata, se consideran urgentes los siguientes casos.

Consideramos como grupo de prioridad a la hora de ser tratado a:

- Pacientes que presenten fibrosis significativa (puntuación METAVIR F2 O F3) o aquellos con cirrosis (puntuación METAVIR F4), incluyendo también la cirrosis descompensada.
- Pacientes que van a presentar manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, como pueden ser: vasculitis sintomática asociada con crioglobulinemia mixta relacionada con el VHC, nefropatía relacionada con el complejo inmune del VHC o linfoma de células B no Hodgkin.
- Pacientes con recurrencia del VHC después del trasplante de hígado
- Pacientes en riesgo de una rápida evolución de la enfermedad hepática debido a comorbilidades concurrentes (receptores de trasplante de órganos sólidos no hepáticos o células madre, coinfección por VHB, diabetes)
- Personas con alto riesgo de transmitir PWIDs del VHC, hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y con prácticas sexuales de alto riesgo, mujeres en edad fértil que desean quedar embarazadas y pacientes de hemodiálisis.

[21]

## **6: CONCLUSIONES:**

En base a todos los datos recogidos a lo largo del trabajo y haciendo un análisis de toda la información procesada, podemos afirmar el avance en el tratamiento del virus de la hepatitis C en los últimos cinco años gracias a la aparición de los antivirales de acción directa.

Los valores de la respuesta viral sostenida que obtienen hoy en día los medicamentos empleados nos hacen establecer estrategias de eliminación de la hepatitis C.

Estos antivirales han supuesto una revolución no sólo en las tasas obtenidas en la respuesta viral sostenida, sino que suponen un avance en la aceptación por parte del enfermo. Hemos conseguido una disminución de la tasa de abandono del tratamiento, gracias a una facilitación de la posología, habiendo disminuido el número de pastillas a tomar y, por último, una disminución de los efectos adversos asociados al tratamiento.

El tratamiento pangenotípico de la infección ha supuesto la aparición de una serie de medicamentos válidos para todos los genotipos VHC. Esto ofrece como ventajas, que no sea necesario determinar previamente a iniciar el tratamiento el genotipo del virus, acortando los tiempos de espera entre el diagnóstico y tratamiento (y por tanto la pérdida de pacientes) y poder escoger el tratamiento en función de la posología de cada uno, de la tolerancia, de la duración de tratamiento...etc.

El objetivo en el tratamiento de la infección es conseguir erradicar la enfermedad, por lo que la Organización Mundial de la Salud se ha centrado en invertir a la hora de prevenir, detectar y tratar la enfermedad con el fin de conseguir las metas fijadas (eliminar la enfermedad) para 2030.

## BIBLIOGRAFÍA:

- [1]: *Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas*. Dariela Micheloud. Diciembre 2018. <https://epidemiologiamolecular.com/virus-hepatitis-vhc/>
- [2]: *Salud digital*. Patricia Merino. Junio 2019. [https://www.consalud.es/pacientes/la-prevalencia-de-la-hepatitis-c-en-espana-se-situa-en-un-0-22\\_66840\\_102.html](https://www.consalud.es/pacientes/la-prevalencia-de-la-hepatitis-c-en-espana-se-situa-en-un-0-22_66840_102.html)
- [3]: *Virología, virus de la hepatitis C*. Fran Frey. Octubre 2019. <https://steemit.com/stem-espanol/@fran.frey/virologia-or-virus-de-las-hepatitis-parte-3-1-or-hepatitis-c-una-enfermedad-silenciosa-que-puede-estar-contigo-aun-sin-saberlo>
- [4]: *Variabilidad genética del virus de la hepatitis C*. Departamento y Servicio de Microbiología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario San Cecilio. Granada. Carmen Maroto. Agosto 2019. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/viromicromol/variaVHC>
- [5]: *Epidemiología genética de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C*. Salvador Resino. Noviembre 2018. <https://epidemiologiamolecular.com/epidemiologia-genetica-pacientes-coinfectados-vih-vhc/>
- [6]: *Novedades en el tratamiento de la hepatitis C*. Servicio de farmacia Hospital Universitario Parc Taulí. Maria de Castro Julve. Mayo 2014. <https://es.slideshare.net/FarmaciaHospitalTauli/hepatitis-c-definitivo-blog>
- [7]: *Plan estratégico en el tratamiento de la hepatitis C*. Diciembre 2018. [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf)
- [8]: *Organización mundial de la salud*. Julio 2019. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- [9]: *UptoDate. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection*. Arthur Y Kim. Diciembre 2019. [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-transmission-of-hepatitis-c-virus-infection?search=transmision%20de%20la%20hepatitis%20c&source=search\\_result](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-transmission-of-hepatitis-c-virus-infection?search=transmision%20de%20la%20hepatitis%20c&source=search_result)
- [10]: *Epidemiología molecular de enfermedades infecciosas*. Salvador Resino. Junio 2014. <https://epidemiologiamolecular.com/candidiasis-ninos-vih-espana-era-targa-1997-2008/>
- [11]: *European Medicines Agency. Ficha técnica. Gilead Sciences Ireland UC*. Marzo 2015. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sovaldi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sovaldi-epar-product-information_es.pdf)

[12]: *Biología molecular aplicada al virus de la hepatitis C.* George Koutsoudakis, Xavier Forns. Abril de 2013. <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-biologia-molecular-aplicada-del-virus-S0210570513000149>

[13]: *Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.* Secretaria General de Sanidad y Consumo. Octubre 2018. [https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan\\_Estrategico\\_Abordaje\\_Hepatitis\\_C\\_\(PEAHC\).pdf](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan_Estrategico_Abordaje_Hepatitis_C_(PEAHC).pdf)

[14] : *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C.* Asociación Europea para el Estudio del Hígado. Agosto 2018. <https://www.translatetheweb.com/?from=&to=es&ref=SERP&dl=es&rr=UC&a=https%3a%2f%2fwww.journal-of-hepatology.eu%2farticle%2fS0168-8278%2818%2931968-8%2ffulltext>

[15]: *Informe de Posicionamiento Terapéutico Desofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) en hepatitis C.* Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Junio 2019. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-sofosbuvir-velpatasvir-Epclusa-hepatitisC.pdf>

[16]: *Vademecun Maviret.* Marzo 2019 [https://www.vademecum.es/medicamento-maviret\\_46096](https://www.vademecum.es/medicamento-maviret_46096)

[17]: *Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Maviret.* Julio 2017. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171213001/FT\\_1171213001.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171213001/FT_1171213001.html#5-propiedades-farmacol-gicas)

[18]: *Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Vosevi.* Julio 2017. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171223001/FT\\_1171223001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171223001/FT_1171223001.html)

[19]: *European medicines agency. Vosevi.* Enero 2018. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/1171223001/IPE\\_1171223001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/1171223001/IPE_1171223001.pdf)

[20]: *GTT. Grupo de trabajo sobre tratamiento de VHC.* Marta Villar. Julio 2017. [http://gtt-vih.org/actualizate/la\\_noticia\\_del\\_dia/28-07-17](http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/28-07-17)

[21]: *Recomendaciones de la EASL sobre el tratamiento de VHC.* Journal of Hepatology. Marzo de 2019. <https://asscat-hepatitis.org/recomendaciones-de-la-easl-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-c-en-2018/>

[22]: *Asociación española para el estudio del hígado. Agencia Española para el estudio del Hígado.* Diciembre 2018. <http://aeeh.es/>

[23]: *Coinfectados VIH-VHC Crónica en Soria.* Mayo 2016. <https://comunicacionessocalmi.wordpress.com/2016/05/16/coinfectados-vih-vhc-cronicaen-soria/>

[24]: *OMS, Nota descriptiva. Hepatitis C.* Organización Mundial de la Salud. Abril 2017. [ww.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/)