

Ilustre Colegio Oficial de  
Médicos de Teruel



Atalaya

MÉDICA TUROLENSE

2015

Nº 7



**Presidente:** Ismael Sánchez Hernández

**Vicepresidente:** Jesús Ángel Martínez Burgui

**Atalaya Medica Turolense** es el nombre de la cabecera de la revista que edita el Colegio Oficial de Médicos de Teruel. Esta revista servirá también para publicar aquellos temas que en cada momento interesen o preocupen a la profesión médica: Documentos de ética y deontología, observaciones o recomendaciones sobre aspectos asistenciales, legislación, convocatoria de premios, concursos, temas de interés médico actual, actividades colegiales, etc.

Se trata de una publicación de carácter semestral, abierta a todos los Médicos Colegiados en Teruel.

## Comité Editorial:

**Director:** Jesús Ángel Martínez Burgui

**Subdirector:** Jesús Sánchez Padilla

## Vocales del Colegio de Médicos de Teruel:

Sonia Sebastián Checa

Pedro I. Bono Lamarca

Beatriz Sanchís Yago

Agustín Galve Royo

Miguel Nassif Torbey

## Comité Científico:

**Coordinador:** Jesús Ángel Martínez Burgui

José Manuel Sanz Asín (Servicio de Neurología del Hospital Obispo Polanco)

Clemente Millán Giner (Atención Primaria de Alcañiz)

Antonio Martínez Oviedo (Servicio de Urgencias del Hospital Obispo Polanco)

Carlos Izquierdo Clemente (Atención Primaria de Zaragoza)

Francisco Rodilla Calvelo (Servicio de Farmacología del Hospital Obispo Polanco)

Vicente Estopiñán García (Servicio de Endocrinología del Hospital obispo Polanco)

Rafael Saenz Guallar (Atención Primaria de Alcañiz)

José Enrique Ruiz Laiglesia (Servicio de Nefrología del Hospital Clínico)

Juan Carlos Cobeta García (Servicio de Reumatología del Hospital Miguel Servet)

Juan Antonio Domingo Morera (Servicio de Neumología del Hospital Miguel Servet)

Ivan Ulises Fernández-Bedoya Korón (Servicio de Radiodiagnostico del Hospital Obispo Polanco)

Joaquín Velilla Moliner (Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet)

Enrique Alonso Formento (Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet)

Ana Cristina Utrillas Martínez (Servicio de Cir. General y Aparato Digestivo del Hospital Obispo Polanco)

**DISEÑO y MAQUETACIÓN:** M.A. Cano

**Edita:** Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Teruel

Depósito Legal TE-131-2013

ISSN 2254-2671

Indexada en LATINDEX - Folio 24152

# SUMARIO

## Colaboración científica

Fray Luis de Granada y Juan de Arfe. Anatomistas del Renacimiento. F. Valle

5

## Revisión científica

Mordedura por víboras. A. Martínez / M<sup>a</sup> J. Borruel / L.J. Floria / M<sup>a</sup> T. Espallargas / I. Burgués

9

## Originales

Nuevos tratamientos en la Esclerosis Múltiple. A. González / L. Jarauta / J. Borrás / V. Caballero / F. Rodilla

Tratamiento de la Hepatitis C en la era de los nuevos antivirales. A. González / E. Garza / V. Caballero / F. Rodilla

Influencia de la vacunación antirrotaviral en la prevención de casos de gastroenteritis aguda en niños nacidos en el Sector Teruel entre los años 2011-2012. Á. Domingo

15

## Notas Clínicas

Doctor, ¿otra apendicitis?. M<sup>a</sup> J. Borruel / A. Martínez / A. Arturo Moreno / V. Estabén

Leishmaniasis visceral en pediatría. Revisión de nuestra casuística. T. Díaz / P. Sanz / V. Caballero / L. García / N. Martín / C. Castaño

Intoxicación con dosis inusualmente altas de Paracetamol. A. Díaz de Tuesta / L. Usieto / J. Velilla / D. Lahoz

Detección casual de un paraganglioma familiar en un niño afecto de acalasia. V. Caballero / P. Sanz / A. González / T. Ojuel

Estadío final de una enferma con CIA tipo Ostium Primum sin tratamiento quirúrgico. T. Ojuel / V. Caballero / M<sup>a</sup> C. Valdovinos

Colgajo libre de músculo gracilis para reparación de eminencia tenar en paciente electrocutado. M<sup>a</sup> P. Muniesa / M<sup>a</sup> T. Espallargas / L. Javier Floría

Obstrucción completa de la carótida interna diagnosticada por oftalmólogo. María Pastor / T. Perales / N. Navarro

Cefalea hípica secundaria a malformación arteriovenosa cerebral. M. León / W. Pita / V. Suárez / C. Iannuzzelli

Enfisema periorbitario tras sonarse la nariz. C. Blanco / F. Roderó / F. J. Esteban / T. Díaz

37

## Diagnóstico por imagen

Sepsis meningocócica. E. C. López / I. Coscollar / C. Castaño

Luxación temporomandibular bilateral secundaria a crisis comicial. E. C. López / V. Estabén / C. López

Tendón Peroneo accesorio en corredera retromaleolar: Conflicto de espacio. A propósito de un caso. M. P. Muniesa / M. Guillén / J. M. Villalba

Calcificación en "palomitas de maíz": Signo patognomónico de Hamartoma. T. Díaz / C. López / A. Martínez

77

## Celebraciones y eventos

Cursos impartidos

Celebración del Día de la Patrona

81

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN LA ERA DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES

Dr. Alejandro González Álvarez<sup>1</sup> / Dr. Emilio Garza Trasobares<sup>2</sup> / Dra. Victoria Caballero Pérez<sup>3</sup> / Dr. Francisco Rodilla Calvelo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Obispo Polanco. Teruel

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

### RESUMEN

Las nuevas modalidades de tratamiento para la hepatitis C (VHC) consisten en regímenes de medicamentos de dosis única diaria conjuntamente con ribavirina y libres de interferon pegilado. Estos nuevos agentes son conocidos como antivirales de acción directa (AAD) como sofosbuvir y daclatasvir en combinación con los conocidos inhibidores de la proteasa, los cuales pueden alcanzar tasas de respuesta viral sostenida superiores al 90% en pacientes previamente tratados y no tratados con genotipo 1 del VHC con una corta duración del tratamiento (12 semanas vs 48 semanas), junto con perfil de seguridad favorable comparado con el tratamiento estándar basados en peg-interferon.

Sin embargo, el principal inconveniente de estas terapias en su elevado coste, lo cual hace necesario un plan global para abordar esta patología.

### PALABRAS CLAVE

antivirales de acción directa, sofosbuvir, daclatasvir, HCV, inhibidores de la proteasa.

### INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde las tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3%. Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático. La recurrencia de la infección de infección en el órgano trasplantado y un curso más agresivo y acelerado hacen que los resultados a medio plazo del trasplante hepático sean peores que los observados en cirrosis de otras etiologías<sup>1</sup>.

El VHC se divide en 6 genotipos y más de 30 subtipos, siendo el genotipo 1 (principalmente 1b) el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3. En España, el genotipo 4 es el tercero en frecuencia, siendo el genotipo 2 el más infrecuente. El genotipo del VHC, si bien no condiciona una evolución clínica diferente de la hepatitis C crónica (HCC), sí tiene un gran impacto en la respuesta al tratamiento<sup>1</sup>.

### TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN THE ERA OF NEW ANTIVIRALS

#### ABSTRACT

The new treatment modalities in hepatitis C virus (HCV) are once-daily oral combination regimens with optional inclusion of ribavirin and are pegylated interferon (peginterferon) free. The novel agents are known as direct-acting antivirals (DAAs), sofosbuvir and daclatasvir in combination with known protease inhibitors, were shown to achieve sustained virological response (SVR) rate of up to 90% in previously treated and previously untreated patients with HCV genotype 1 with a short duration of therapy (12 weeks vs 48 weeks), together with a favourable safety profile compared with the current standard peginterferon based treatments.

The main drawback of these new agents is the huge price tag, so the need for a global plan for hepatitis C is imperative.

#### KEY WORDS

direct-acting antivirals, sofosbuvir, daclatasvir, HCV, protease inhibitors.

En el momento actual, los tratamientos aprobados para la HCC son *interferón pegilado* (PEG), *ribavirina* (RBV), dos inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4A, *boceprevir* (BOC) y *telaprevir* (TVR), activos sólo frente al genotipo 1, *simeprevir* (SMV) inhibidor específico de la proteasa (IP) NS3/4A activo frente a los genotipos 1, 4, 5 y 6 y *sofosbuvir* (SOF), un inhibidor nucleósido (IN) de la polimerasa NS5B con actividad frente a todos los genotipos del VHC. Recientemente, durante el primer trimestre de 2015 se ha comercializado en España *daclatasvir* (DAC), un nuevo fármaco inhibidor de la subunidad NS5A viral, cuya función parece impedir la formación del complejo de replicación viral<sup>1,2</sup>.

Durante la última década, el tratamiento estándar para los pacientes infectados por VHC consistía en la combinación de PEG (alfa-2a o alfa-2b) y RBV durante 24 semanas para los genotipos 2 y 3, y 48 semanas para los genotipos 1 y 4. La respuesta viral sostenida (RVS), ítem principal utilizado para medir la efectividad de los tratamientos, definida esta como la carga viral (RNA de VHC) indetectable 12 o 24 semanas tras finalización del tratamiento, alcanzando para el primer caso (genotipos 2 y 3) tasas cercanas al 75-85%. Sin embargo, para los genotipos 1 y 4 estas tasas de RVS fueron más modestas entre el 40-65%<sup>3</sup>.

La terapia triple con PEG/RBV y un IP (BOC o TVR) están disponibles para las infecciones por el genotipo 1 desde el año 2011 y presentan una tasa de respuesta viral sostenida (RVS) que oscila entre el 30-80% en función de subtipo, el genotipo de la IL28B, la respuesta al tratamiento previo y la gravedad del daño hepático. Sin embargo, estos IP de primera generación han sido desplazados recientemente por los nuevos IP (SMV) debido a su perfil de reacciones adversas y seguridad, siendo en el caso de TVR especialmente importante por la notificación de casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) con desenlace fatal. Para el resto de los genotipos, el tratamiento consiste en la combinación de PEG/RBV durante 16-48 semanas. Hoy día, los nuevos resultados de estudios en pacientes naïve con genotipo 1 y 4, con terapias basadas en la combinación de PEG + RBV con SOF incrementan de forma significativa las tasas de RVS<sup>2</sup>.

Por otro lado, los regímenes de tratamiento basados en interferón se asocian a un gran número de efectos adversos, especialmente en los pacientes con hepatopatías más avanzadas, lo que limita su aplicabilidad en algunos grupos de pacientes. Estos efectos adversos incluyen riesgo de descompensación hepática, sepsis e importante mielosupresión. Los efectos adversos psiquiátricos de tipo ansioso-depresivo y el insomnio también son muy frecuentes<sup>4,5</sup>.

Por lo tanto, las moderadas tasas de eficacia y la gran cantidad de efectos secundarios de las terapias basadas en interferón, especialmente en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada y en los que han fracasado tratamientos previos, hace muy necesarios otros fármacos que sean mejor tolerados, más efectivos y que permitan realizar tratamientos libres de PEG<sup>6-11</sup>.

En el momento actual, el mejor conocimiento del ciclo de vida del VHC y su estructura genómica han permitido un enorme desarrollo de la investigación de nuevos fármacos frente al VHC (alrededor de 30 nuevas moléculas en estudio) que ejercen su acción de manera directa, son los llamados “agentes antivirales de acción directa” (AADs) incluidos en 4 clases principales: los inhibidores de proteasa NS3/4A (IP), los inhibidores del complejo de replicación NS5A y los inhibidores de la RNA polimerasa viral NS5B, pudiendo ser de tipo nucleósidos o nucleótidos. Todas estas nuevas moléculas se están estudiando en diversas combinaciones (incluyendo o no PEG y/o RBV) entre agentes de las diferentes clases, observándose aumentos muy importantes en la eficacia, seguridad y mejores perfiles de tolerancia, lo que abre un horizonte prometedor para el futuro de esta patología<sup>2</sup>.

## ESTRUCTURA DEL VHC Y GENOMA

El VHC es un virus RNA mono-catenario, de polaridad positiva, con un genoma de 9,5 Kb que codifica una poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos de longitud (Fig. 1) y con una muy alta tasa de replicación viral. Presenta una cápside proteica, una envoltura y pertenece a la familia *Flaviviridae*.

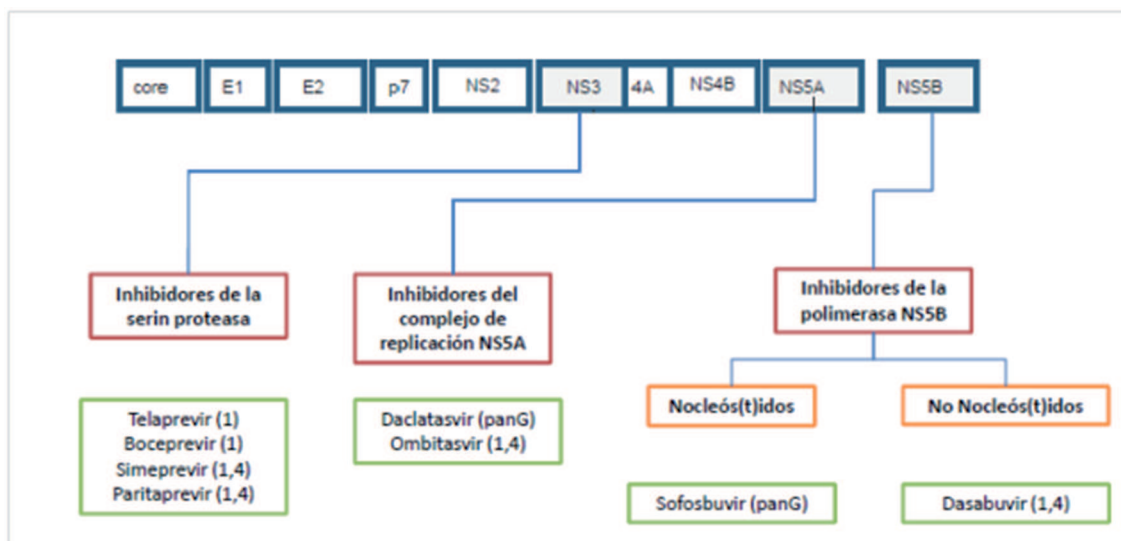


Fig. 1. Componentes estructurales y no estructurales de la poliproteína viral y diferentes familias de AADs comercializados hasta la fecha en España. Entre paréntesis se muestran los genotipos del virus VHC sobre los que son activos; panG (pangenotípico o sobre todos los genotipos).

El segmento N-terminal de la poliproteína corresponde a los componentes estructurales del virus (core, E1, E2 y p7) necesarios para la formación de la cápside, envoltura y elementos para el ensamblaje del virion. El segmento C-terminal contiene las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), las cuales representan la actividad serín proteasa o polimerasa viral<sup>12,13</sup>.

En particular, los AADs en desarrollo actualmente incluyen IP NS3/4A, inhibidores de la RNA polimerasa NS5B así como inhibidores NS5A. Además, los inhibidores que actúan frente a factores como la ciclofilina, la cual presenta una función esencial en la replicación del RNA viral, se encuentran también en investigación<sup>14</sup>.

### INHIBIDORES DE PROTEASA NS3/4A

La primera generación de IP NS3/4A, BOC y TVR fueron aprobados en Europa en 2011 para el uso en pacientes con genotipo 1 en combinación con PEG y RBV. Aunque estos fármacos han mostrado tasas de RVS elevadas, oscilando entre el 30-80% en función del subtipo, el genotipo de la IL28B, la respuesta al tratamiento previo y el daño hepático, hoy día se encuentran desplazados casi por completo por los nuevos IP de segunda generación como SMV.

Este hecho es debido en parte, a la baja barrera genética, lo que motiva la aparición rápida

de resistencias del virus, y sobre todo a su perfil de reacciones adversas, siendo en el caso de TVR especialmente graves en algunos casos, desarrollando NET con desenlace mortal<sup>15</sup>.

Actualmente se encuentran bajo investigación nuevos IP de segunda y tercera generación (danoprevir-R7227, vinaprevir-MK-7009, faldaprevir-BI 201335, asunaprevir-BMS 650032), los cuales podrían presentar mejoras del tipo farmacocinético (una única dosis diaria), menor complejidad en los algoritmos de tratamiento y menores efectos adversos comparados con BOC y TVR.

### INHIBIDORES DEL COMPLEJO DE REPLICACIÓN NS5A

La proteína NS5A es un regulador de la replicación viral. Los inhibidores NS5A presentan una gran actividad antiviral frente a múltiples genotipos, sin embargo una baja barrera genética, lo que implica que sean fármacos que deban usarse en combinación con otros como los inhibidores NS5B tales como SOF. *Daclatasvir* (DAC), el nuevo antiviral recientemente comercializado y perteneciente a este grupo, presenta una actividad pangenotípica (frente a todos los genotipos de VHC) lo cual le confiere un gran valor terapéutico<sup>16</sup>.

Recientemente en enero ha sido comercializado un nuevo agente inhibidor NS5A como es

*ombitasvir* (OMB) lo que aumenta el número de fármacos en el arsenal terapéutico disponibles para el tratamiento de esta patología. Otros fármacos de este grupo, pero aún en investigación son *ledipasvir* (LED), *samatasvir* (SAM) y BMS-824393 entre otros.

### INHIBIDORES DE LA RNA POLIMERASA NS5B

Dentro de los inhibidores NS5B existen dos categorías: los análogos de nucleós(t)idos (IN) y los no análogos de nucleós(t)idos (INN) como muestra la figura 1. Los IN debido a su estructura semejante a los nucleós(t)idos naturales, se incorporan a la cadena de RNA naciente durante la replicación ocasionando la terminación prematura del proceso<sup>17</sup>.

El único fármaco IN comercializado actualmente es SOF, activo frente a todos los genotipos del virus y con una elevada barrera genética, ello hace que hasta la fecha pueda considerarse la piedra angular del tratamiento frente al VHC, mediante la combinación del mismo con los diferentes fármacos ya sean IP o inhibidores de NS5A<sup>18</sup>.

Por otro lado, los INN actúan uniéndose en zonas específicas de NS5B, causando un cambio conformacional, haciendo a la enzima inefectiva. Estos INN disponen de cuatro centros alostéricos donde realizan su unión. Estos fármacos presentan un espectro de acción más limitado, siendo efectivos frente al genotipo 1 y 4. Al mismo tiempo presentan también la desventaja de tener una baja barrera genética a diferencia de los IN. En la actualidad se encuentra comercializado sólo *dasabuvir* (DAS), aunque existen otros muchos aún en fase de ensayo (*deleobuvir*, *tegobuvir*, BMS-791325).

### INHIBIDORES DE LA CICLOFILINA A

Las ciclofilinas son proteínas que juegan un papel fundamental como reguladores de la replicación viral. Estas proteínas se han propuesto como dianas farmacológicas frente al VHC. Por ahora el único fármaco hasta la fecha en investigación ha sido *alisporivir* (DEB-025), un análogo de ciclosporina sin sus propiedades inmunosupresoras que ha mostrado una acción pangénotípica frente al virus usado sólo o en combinación con PEG y RBV. Sin embargo, resultados recientes

de estos ensayos sobre seguridad han hecho que la FDA americana suspendiera su desarrollo al comunicar algunos casos de pancreatitis, uno de los cuales fatal.

### DISCUSIÓN

#### *Simeprevir* (SMV)

Se trata de un IP de segunda generación activo frente a los genotipos 1 y 4. Aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en mayo de 2014. Su régimen de dosificación permite que sea administrado en una única dosis diaria combinado con otros medicamentos frente al virus. Estas combinaciones pueden ser SMV + PEG + RBV durante 24 o 48 semanas y SMV + SOF ± RBV durante 12 semanas, dependiendo del tipo de paciente y genotipo viral<sup>19</sup>.

Presenta un buen perfil de seguridad y es bien tolerado. Se notificaron reacciones adversas graves en el 0,3% de los pacientes tratados, siendo las más frecuentes: náuseas, exantema y prurito, disnea, aumento de bilirrubina en sangre y reacción de fotosensibilidad.

En los estudios que han permitido el desarrollo de esta molécula, el objetivo fue la comparación de la combinación SMV + PEG + RBV frente a PEG + RBV. Los porcentajes de RVS a las 12 semanas fueron para el brazo de SMV cercanos al 80% frente al 20-50% que se consiguieron en el brazo de PEG + RBV<sup>20-23</sup>.

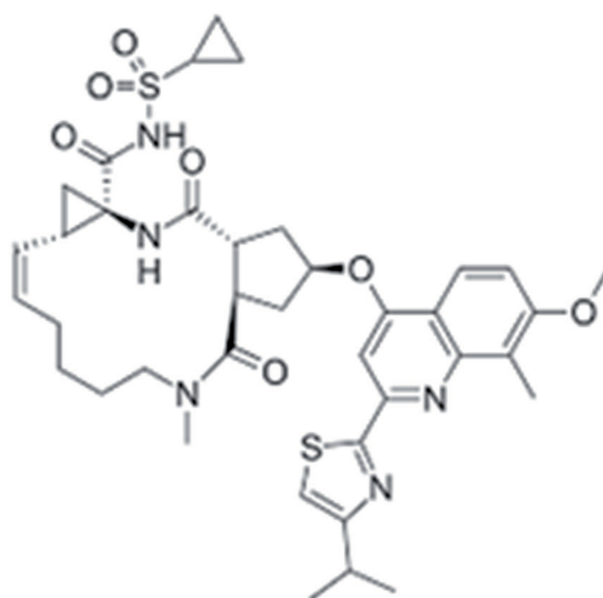


Fig. 2. Estructura química de simeprevir, inhibidor de proteasa viral NS3/4A.

Por otro lado, los resultados del estudio COSMOS24 donde se comparaba SMV (150 mg una vez al día) en combinación con SOF (400 mg una vez al día) con o sin RBV en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC (régimen libre de interferón), se observó como para pacientes naive o con respuesta nula a un tratamiento previo con PEG con fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR y enfermedad hepática compensada, los resultados expresados en RVS a las 12 semanas fueron superiores al 90%.

En poblaciones especiales como coinfectados VIH/VHC el uso de SMV + PEG + RBV, presentó resultados similares de eficacia y seguridad a los observados en pacientes mono infectados. En este grupo se debe evitar el uso simultáneo con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (salvo rilpivirina) y con cualquier inhibidor de la proteasa.

Por último, no se recomendaría el uso de SMV en aquellos pacientes con genotipo 1a que presenten polimorfismo basal Q80K, debido a que las tasas de RVS fueron sistemáticamente inferiores en todos los estudios, en comparación con aquellos que no lo presentaron.

### Sofosbuvir (SOF)

Se trata del primer inhibidor de tipo nucleos(t)ídico de la RNA polimerasa viral comercializado hasta la fecha, con una elevada barrera genética y un muy buen perfil de seguridad. Presenta una actividad pangnotípica y se administra en un régimen de dosis única diaria (400 mg/día). Disponible tras su aprobación por la EMA en enero de 2014<sup>25</sup>.

Al igual que en el caso de SMV, se administra en combinación con PEG +RBV o con otros AAD como SOF + SMV durante 12 semanas (genotipos 1 y 4), SOF + DAC durante 24 semanas

(cualquier genotipo) o SOF + RBV durante 12-24 semanas (en pacientes no candidatos a administrarse PEG o en genotipos 2 y 3). Las reacciones adversas graves notificadas fueron muy raras, menos del 4% en todas las ramas de los estudios.

Las tasas de RVS a las 12 semanas en los diferentes estudios<sup>26-29</sup> con SOF fueron del 80-100% dependiendo del régimen elegido, tipo de paciente y genotipo viral. Se debe tener en cuenta que la mayoría de ensayos clínicos no se había incluido ningún comparador, además, algunos de los resultados se basaban en grupos de pacientes limitados o en datos preliminares, lo que en algunos casos dificulta poder establecer la duración de tratamiento óptima en función del genotipo, cirrosis, tratamiento previo o en poblaciones especiales. Sin embargo, también es importante destacar que en los ensayos clínicos descritos anteriormente, SOF ha demostrado unos buenos datos de tasa de respuesta y un beneficio clínico añadido en comparación con la terapia estándar en base a un perfil de seguridad más favorable, unido a la posibilidad de acortamiento en la duración del tratamiento a 12 semanas en muchos casos y al hecho de que puede ser usado en regímenes sin PEG en determinados grupos de pacientes. Por otro lado, en poblaciones especiales, coinfectados VIH/VHC y trasplantados, los datos son aún bastante limitados.

Por tanto, candidatos a este tratamiento serían aquellos pacientes con situaciones clínicas en las que existe necesidad de tratamiento debido al avanzado estado de la enfermedad y/o alto riesgo de morbi-mortalidad asociada y no existen alternativas terapéuticas o bien las existentes no son adecuadas debido a problemas de seguridad: pacientes en lista de espera de trasplante hepático, pacientes trasplantados con reinfección de VHC, pacientes con enfermedad hepática avanzada (cirróticos F4) y pacientes con contraindicaciones para el tratamiento basado en PEG o tras fracaso con un IP.

Sin embargo, sorprendentemente el foco de interés en cuanto a este importante adelanto o desarrollo en este campo se ha puesto más en el coste que en las importantes tasas de curación. Esto se debe a que el precio industrial notificado para SOF es aproximadamente unos 14.000€ por envase y cerca de 500€ por comprimido. Así pues el coste por paciente para un régimen estándar

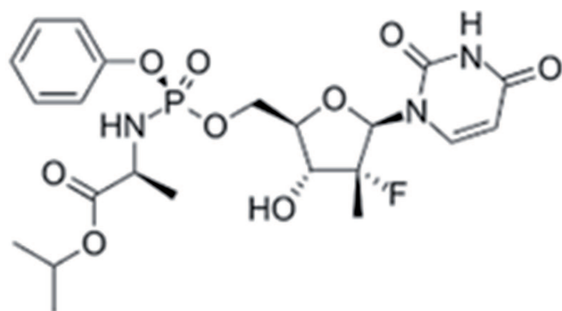


Fig. 3. Estructura química de sofosbuvir, inhibidor de la ARN polimerasa viral NS5B tipo nucleos(t)ídico.



de SOF en combinación varía desde los 40.000€ hasta los 50.000€ por paciente, mientras que en Egipto este mismo tratamiento puede costar unos 900€<sup>30</sup>. Esto indica que el precio en distintos países industrializados es una decisión puramente económica por parte del laboratorio, lo cual conlleva un gran esfuerzo financiero estas terapias para los distintos Sistemas Nacionales de Salud.

Por otro lado, la incorporación progresiva al mercado de nuevas moléculas pertenecientes a otras compañías farmacéuticas, podría permitir una mayor competitividad y por tanto una reducción de los costes de los tratamientos frente al VHC.

### Daclatasvir (DAC)

Se trata del primer inhibidor del complejo de replicación NS5A comercializado en marzo de 2015 en España. En los primeros estudios realizados presentaba actividad frente a los genotipos 1,2 y 3 del VHC<sup>29</sup> y aunque no ha sido estudiado en pacientes con infección por el genotipo 4, se espera que la combinación SOF + DAC tenga una actividad similar para el genotipo 4 a la observada para el genotipo 1.

Al igual que para SMV y SOF, presenta un buen perfil de seguridad, donde las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los distintos ensayos realizados fueron: cefalea, cansancio y náuseas, no notificándose ninguna reacción de grado 3 o 4.

Se encuentran comercializadas dos presentaciones de 30 y 60 mg en comprimidos recubiertos cuya posología es un comprimido diario. Su principal inconveniente es su metabolización por el citocromo P450 (CYP3A4) lo que conlleva potenciales interacciones con otros medicamentos

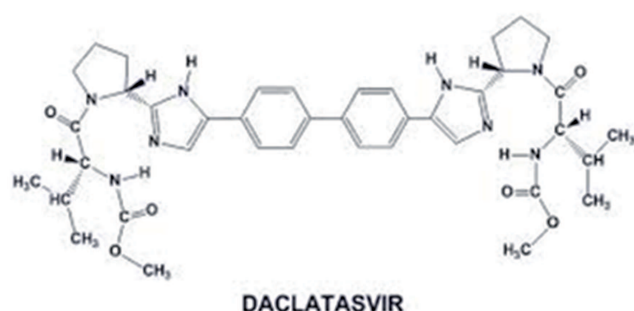


Fig. 4. Estructura química de daclatasvir, inhibidor del complejo de replicación NS5A.

que puedan afectar a esta isoenzima. Su administración se encuentra contraindicada en pacientes que toman antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o antibióticos como rifampicina o rifabutina, todos ellos potentes inductores del citocromo P450 3A4 lo que conduce a niveles plasmáticos disminuidos de daclatasvir, siendo necesario un aumento de la dosis a 90 mg diarios. Mención especial merece la administración conjunta de atazanavir/ritonavir y daclatasvir, común en pacientes coinfectados VIH/VHC. Debido a la acción inhibitoria del citocromo P450 3A4 de ritonavir es necesario una reducción de la dosis de daclatasvir a 30 mg diarios<sup>31</sup>.

DAC es un fármaco que al igual que el resto de los AADs se debe administrar conjuntamente con otros antivirales debido a su reducida barrera genética lo que motiva la aparición de resistencias. Una de las combinaciones que parecen tener hoy día más aceptación entre los clínicos por su eficacia y tolerancia, con tasas de RVS a las 12 semanas del 99%, es la combinación SOF + DAC. Además, a esto se suma la acción pangénica de SOF y más recientemente de DAC según los últimos datos publicados<sup>29</sup>.

### Combinaciones de AADs

Recientemente se han aprobado por la EMA (enero 2015) la comercialización, por parte del laboratorio Abbvie Inc., la combinación de un IP (*paritaprevir*) potenciado con ritonavir y un inhibidor NS5A (*ombitasvir*) formulados en el mismo comprimido y combinados con un inhibidor no nucleosídico de NS5B (*dasabuvir*), asociado o no a RBV durante 12 semanas para el tratamiento de los genotipos 1 y 4, con tasas de RVS superiores al 90%<sup>32,33</sup>. La diferencia en este caso radica en que es la misma compañía farmacéutica la que comercializa su propia combinación de IP, inhibidor NS5A y NS5B para la actuación sobre tres dianas del VHC al mismo tiempo.

Son múltiples las compañías que están siguiendo estos pasos y diseñando su propia combinación de AADs, lo que permitirá en unos meses disponer de un arsenal terapéutico con mayor número de fármacos disponibles y por tanto una mayor competitividad entre los distintos agentes implicados, conllevando posiblemente una reducción de los costes de tratamiento de esta patología.

## CONCLUSIÓN

A pesar de las limitaciones de los estudios descritos anteriormente, la incorporación a la terapéutica de estos nuevos AADs, presenta un valor añadido importante en comparación con los estándares de tratamiento disponibles hasta la fecha frente al VHC. Estos fármacos presentan tasas de RVS a las 12 semanas superiores al 90% con un buen perfil de seguridad, menor duración de tratamiento y posibilidad de ser usados en regímenes de tratamiento libres de PEG en determinados grupos de pacientes. Sin embargo, el principal problema que se plantea para los distintos Sistemas Nacionales de Salud de los distintos países es su elevado coste, lo cual lleva a plantear planes de actuación adecuados para abordar esta patología dada su importante prevalencia. La incorporación al arsenal terapéutico de forma progresiva de nuevos fármacos, puede ayudar a garantizar una mayor competitividad y permitir una posible reducción de los costes de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis infection. WHO April 2014. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1)
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. Disponible en: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>
3. Alexopoulou A, Karayiannis P. Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Annals of Gastroenterology* (2015) 28, 55-65.
4. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes co-infectados por el VIH y trasplantados hepáticos. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-criterios-VHC-co-infectados.pdf>
5. Berenguer J, Álvarez-Pellicer J, Martín PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50(2):407-413.
6. Charlton MR, Gane E, Manns M, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of Established Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology: Special Issue: The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2013*. 2013;Vol 58(4):1378A.
7. Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: A multicenter experience. *J.Hepatol*. 2014;60(1):78-86.
8. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8(4):350-355.
9. Curry MP, et al. Pretransplant Sofosbuvir and Ribavirin to Prevent Recurrence of HCV Infection after Liver Transplantation. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. Nov 1-5, 2013, 2013; Washington, DC.
10. Di Bisceglie A, Kuo A, Rustgi V, Sulkowski M. Virological Outcomes and Adherence to Treatment Algorithms in a Longitudinal Study of Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Boceprevir or Telaprevir in the U.S. (HCV-TARGET). *AASLD The Liver Meeting*. Nov 1-5, 2013, 2013; Washington, DC; 2013.
11. Forns X, Fontana RJ, Moonka D, et al. Initial Evaluation of the Sofosbuvir Compassionate Use Program for Patients with Severe Recurrent HCV Following Liver Transplantation. *Special Issue: The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2013*. Epub Oct 1, 2013, 10-1-2013a;732A.
12. Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J Virol* 2007;81:8374-8383.

13. Steinmann E, Penin F, Kallis S, Patel AH, Bartenschlager R, Pietschmann T. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog* 2007;3:e103.
14. Jones DM, Patel AH, Targett-Adams P, McLauchlan J. The hepatitis C virus NS4B protein can trans-complement viral RNA replication and modulates production of infectious virus. *J Virol* 2009;83:2163-2177.
15. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB.; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444.
16. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216-224.
17. Koch U, Narjes F. Recent progress in the development of inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Curr Top Med Chem* 2007;7:1302-1329.
18. Kwong AD, McNair L, Jacobson I, George S. Recent progress in the development of selected hepatitis C virus NS3.4A protease and NS5B polymerase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:522-531.
19. Ficha técnica de Simeprevir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002777/WC500167867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf)
20. Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014;146:430-441.
21. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 Who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-1679.
22. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-413.
23. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414-426.
24. The Comparative Clinical Effectiveness and Value of Simeprevir and Sofosbuvir in the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. Institute for Clinical and Economic Review. April 2014. Disponible en: [http://ctaf.org/sites/default/files/assessments/CTAF\\_Hep\\_C\\_Apr14\\_final.pdf](http://ctaf.org/sites/default/files/assessments/CTAF_Hep_C_Apr14_final.pdf).
25. Ficha Técnica de Sofosbuvir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf).
26. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-2107.
27. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
28. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides wigh SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013;58:1380A.
29. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 370;3, January 16,2014.
30. TWN Info Service on Intellectual Property Issues. Health: no sofosbuvir patien in Egypt, but Gilead deal still expensive. Disponible en: <http://www.twinside.org>. Consultado 16 de febrero de 2015.
31. Ficha Técnica de Daklinza disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf).
32. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 370;17, April 24,2014.
33. Feld J, Kowdle KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 370;1.