

Diez años de tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa

Covadonga Galicia Achirica.

Farmacéutica. UCICEC Hospital Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN

La infección por el VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo, y fue identificada por primera vez en 1989. Esta infección sigue siendo una causa importante de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y trasplante de hígado en todo el mundo. Dicho virus pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae y ejerce daños en las células hepáticas desconociéndose el mecanismo exacto, aunque se cree que el daño está mediado en gran medida por la respuesta inmunitaria del huésped. Se cree que hay 58 millones de personas con infección crónica por el VHC en el mundo y que, cada año, se producen alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones. Las personas que adquieren el VHC desarrollarán, en su mayor parte, una infección crónica. La hepatitis C aguda es asintomática en el 90% de las personas infectadas, pero si la replicación vírica persiste durante más de seis meses tras la infección aguda, la hepatitis se considera crónica y es una de las principales causas de cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) y muerte relacionada con el hígado. La introducción a partir del año 2011 de los antivirales de acción directa (AAD) ha dado un vuelco al tratamiento de la infección por el VHC ya que con ellos es posible alcanzar tasas de curación que pueden llegar hasta el 98% de los casos con regímenes orales administrados durante 8 a 12 semanas. El éxito de estos antivirales orales justifica que en la actualidad existan pocas líneas de investigación sobre otros antivirales mientras que el desarrollo de vacunas (con tres líneas de investigación en fase de desarrollo clínico actualmente) tienen un objetivo terapéutico difícil de alcanzar por diferentes factores virológicos e inmunológicos.

SUMMARY

HCV infection is one of the leading causes of chronic liver disease in the world and was first identified in 1989. HCV infection remains a major cause of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and liver transplantation worldwide. The virus belongs to the genus Hepacivirus of the family Flaviviridae and damages liver cells, and the exact mechanism is unknown, although it is believed that the damage is largely mediated by the host immune response. There are thought to be 58 million people with chronic HCV infection worldwide and around 1.5 million new infections each year. People who acquire HCV will, for the most part, develop chronic infection. Acute hepatitis C is asymptomatic in 90% of infected people but if viral replication persists for more than six months after acute infection, hepatitis is considered chronic and is a leading cause of cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and liver-related death. The introduction of direct-acting antivirals (DAAs) in 2011 has turned the treatment of HCV infection on its head, with cure rates as high as 98% of cases, possible with oral regimens administered for 8-12 weeks. The success of these oral antivirals justifies that there are currently few lines of research on other antivirals while the development of vaccines (with three lines of research currently in clinical development) have a therapeutic target that is difficult to reach due to different virological and immunological factors.

1. INTRODUCCIÓN

La historia del virus de la hepatitis C (VHC) es un modelo de éxito de la investigación básica, traslacional y clínica. En la década de los años 70, los médicos documentaban repetidamente casos de hepatitis asociada a transfusiones, con frecuente curso crónico y progresivo y sin relación con el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB) ni otra causa conocida; 20 años después, se identificó el virus de la hepatitis C (VHC) como el agente etiológico que causaba la en esa época conocida como hepatitis no A no B; en ese periodo comenzó a utilizarse el interferón- α (IFN α) como primer agente antiviral pero su tolerabilidad era baja y su efectividad bastante limitada. Hoy en día, la infección crónica por VHC sigue siendo una pesada carga para la salud mundial y una causa importante de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y trasplante de hígado en todo el mundo. Sin embargo, se han logrado enormes avances y la infección por VHC se ha convertido en la primera infección viral crónica curable en humanos. La transmisión iatrogénica (como la transfusión de sangre), principal vía de infección, se redujo drásticamente gracias a medidas higiénicas eficaces y, en particular, al examen de los donantes de sangre y los productos sanguíneos. Posteriormente, se revolucionó el tratamiento antiviral, lo que condujo a la erradicación viral en más del 98% de todos los pacientes infectados por el VHC tratados con terapia totalmente oral, que por lo general dura sólo de 8 a 12 semanas y sin efectos adversos o con efectos adversos mínimos. En 2016, la OMS proclamó el ambicioso objetivo de reducir las nuevas infecciones por el VHC en un 90% para 2030, con el objetivo final de eliminar el VHC. En la actualidad, hay varias vacunas en diferentes fases de desarrollo clínico.

2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La hepatitis C es una infección vírica producida por el virus de la Hepatitis C (VHC) del género *Hepacivirus* y de la familia *Flaviviridae* (ICTV, 2023). Es un virus pequeño (50 nm de diámetro), con una membrana lipídica y las glucoproteínas E1 y E2 incrustadas en ella. Bajo la membrana está la nucleocápside, compuesta por múltiples copias de la proteína central que rodea al ácido ribonucleico (ARN) genómico (Smith, 2014). El genoma del virus está compuesto por una única molécula de ARN de polaridad positiva (Chevaliez, 2006).

El virus se replica fundamentalmente en el citoplasma de los hepatocitos, aunque también lo hace en células dendríticas, mononucleares y del sistema nervioso

central (SNC). El VHC entra en el hepatocito por endocitosis gracias a la unión de las proteínas presentes en su capa lipídica protectora a los receptores. Una vez dentro, se produce la descapsidación y el ARN vírico circula por el citoplasma (Moradpour, 2007). En el retículo endotelial de la célula huésped se produce el proceso de traducción, procesamiento y replicación. En el citoplasma, el genoma se traduce generando una poliproteína vírica que por proteólisis produce 3 proteínas estructurales (E1, E2 y central) y 6 proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), encargadas del procesamiento de la poliproteína y la replicación vírica. NS3 se une a NS4A para formar una proteasa que procesa el resto de las proteínas no estructurales, esencial para el ciclo del VHC (García Deltoro, 2019; Moradpour, 2007). Los virus recién formados son rodeados por la membrana y liberados; esto proporciona al virus su capa lipídica protectora, que será utilizada para unirse a otra célula hepática.

El VHC provoca daños en las células hepáticas, pero se desconoce el mecanismo exacto de este fenómeno y se cree que el daño está mediado en gran medida por la respuesta inmunitaria del huésped (Morozov, 2018). La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra la infección por el VHC y estimula la inmunidad adaptativa (Schoggins, 2013). Un rasgo distintivo del control del VHC es la llegada al hígado de linfocitos T que producen IFN- γ . A medida que disminuye la carga viral, se observan niveles elevados de transaminasas en sangre, lo que indica la muerte celular de los hepatocitos (Dustin, 2014).

La inmunidad adaptativa genera una respuesta mediada por células dirigida a múltiples epítomos del VHC y anticuerpos neutralizantes de alto título y amplia reactividad (Holz, 2015; Honegger, 2014). Con esto, los linfocitos T reducen las oportunidades virales de escape inmunitario (Dazert, 2009). Una segunda característica de la eficaz inmunidad anti-VHC es la preservación de la actividad polifuncional de los linfocitos T. Los linfocitos T CD8⁺ dependen de la ayuda de los linfocitos T CD4⁺ específicos del VHC. Al resolver la infección, los linfocitos T CD4⁺ específicos del VHC favorecen la supervivencia, proliferación y la actividad antiviral de los linfocitos T CD8⁺ (Dustin, 2016).

La respuesta de los linfocitos T persiste mucho tiempo después de la eliminación del virus y proporciona protección, aunque imperfecta, contra la infección crónica en exposiciones posteriores (Dustin, 2016).

A diferencia de las respuestas amplias y sostenidas de los linfocitos T en la resolución de la infección por el VHC, los linfocitos T CD8⁺ en la infección persistente por el VHC, presentan una proliferación y unas funciones citotóxicas disminuidas y pueden dirigirse a un conjunto más limitado de epítomos, es decir, la respuesta disminuye. Esto favorece la expansión de variantes que escapan a la detección por parte de los linfocitos T (Dustin, 2014; Seigel, 2013; Walker, 2015). Las respuestas de los linfocitos T CD4⁺ fallan por un mecanismo independiente del escape del epítomo (Dustin, 2014; Honegger, 2014). Los linfocitos T inflamatorios, que a menudo no son específicos del VHC, se infiltran en el hígado y pueden provocar daños en los tejidos (Klenerman, 2012).

Los pacientes con infección crónica también expresan anticuerpos neutralizantes, pero éstos pueden surgir más tarde y pueden ser específicos del aislamiento, a menudo dirigidos a epítomos hipervariables con un alto potencial de escape inmunitario (Dustin, 2014; Ball, 2014). La eliminación del VHC durante la infección aguda se asocia a una inducción temprana de las respuestas inmunitarias innatas y a un inicio retardado de las adaptativas. Sin embargo, en la gran mayoría de las infecciones agudas por VHC, estas respuestas se ven superadas y se produce la persistencia del virus de forma casi inexorable (Heim, 2014).

El VHC presente en la sangre y los hemoderivados es la principal fuente de infección. Sin embargo, las vías de transmisión del VHC pueden ser diferentes y depender de cada país. Las transmisiones iatrogénicas son: la transfusión de sangre de productos no cribados (Pomper, 2003), la transfusión de factores de coagulación u otros productos sanguíneos (Koziol, 1986; Donahue, 1992), el trasplante de órganos, la reutilización de instrumentos médicos utilizados en entornos invasivos (por ejemplo, agujas, equipos de infusión, jeringas, catéteres, la hemodiálisis, la endoscopia, el consumo de drogas intravenosas... (Mauser-Bunschoten, 1995; Gutelius, 2010).

En el momento del parto la transmisión de la madre infectada por virus de la hepatitis C al hijo se puede producir cuando la sangre de la madre entra en contacto con las mucosas del recién nacido. La tasa de transmisión materno infantil del VHC se sitúa en torno al 4,3%, pero es mucho mayor, del 22,1%, entre las madres coinfectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Yeung, 2001; Polis, 2007).

3. EPIDEMIOLOGÍA

Se cree que hay 58 millones de personas con infección crónica por el VHC en el mundo y que, cada año, se producen alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones. Según los cálculos, 3,2 millones de adolescentes y niños están infectados de forma crónica por este virus. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha calculado que en 2019 fallecieron cerca de 290 000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular (cáncer primario de hígado) (OMS, 2023). De acuerdo con los últimos datos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) (ECDC, 2021), en 2021 se notificaron 14.560 casos de hepatitis C en 29 Estados miembros de la UE/EEE. Excluyendo los países que solo notificaron casos agudos, el número de casos (14.550 casos) corresponde a una tasa bruta de 4,1 casos por 100 000 habitantes. De los casos notificados, el 7% se clasificaron como agudos, el 35% como crónicos y el 55% como "desconocidos". La hepatitis C se notificó con más frecuencia entre hombres que entre mujeres, con una proporción de 2:1 entre hombres y mujeres. El grupo de edad más afectado entre los hombres fue el de 35-44 años, y entre las mujeres el de 25-34 años. La vía de transmisión sólo se notificó en el 32% de los casos. El modo más comúnmente notificado fue el uso de drogas inyectables, que representó el 61% entre los casos agudos y el 70% entre los clasificados como crónicos con información completa sobre el modo de transmisión. El número de nuevos casos de hepatitis C diagnosticados en los países europeos sigue siendo elevado, con una variación considerable entre las tasas específicas de cada país. Se calcula que 3,9 millones de personas están infectadas crónicamente por el VHC en los países de la UE y el EEE, y las estimaciones nacionales de prevalencia de anti-VHC en la población general oscilan entre el 0,1% y el 5,9% (ECDC, 2021).

4. HISTORIA NATURAL Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas que adquieren el virus de la hepatitis C (VHC) desarrollarán, en su mayor parte, una infección crónica (Hoofnagle, 2002). Tras una infección aguda, el VHC suele evadir el sistema inmunitario favoreciendo la persistencia de la infección. No se conoce bien el mecanismo de esta elevada tasa de persistencia vírica, y se postula que se combinen varios factores víricos y del huésped (Ligan, 2000; Maheshwari, 2008). La tasa real de cronicidad tras infección inicial por el VHC no está bien establecida en estudios prospectivos, debido al elevado porcentaje de personas que presentan

una infección temprana asintomática o no reconocida (Micallef, 2006). La tasa de cronicidad se ha calculado a partir de estudios transversales basados en la población, como la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés), y numerosos estudios retrospectivos (Alter, 1999). En general, se calcula que entre el 55 y el 85% de las personas que se infectan por el VHC desarrollarán una infección crónica por este virus (Thomas, 2000).

Desde un punto de vista clínico, el virus se asocia a dos formas de progresión de la enfermedad: infecciones virales agudas y crónicas. La hepatitis C aguda es asintomática en el 90% de las personas infectadas (Modi, 2008). En algunos casos, puede aparecer astenia, fiebre y dolores musculares y articulares. Se caracteriza por un aumento transitorio de la tasa de transaminasas séricas. En el 20% de los casos, la hepatitis C se resuelve espontáneamente a través de la inmunidad innata y adaptativa (Thomas, 2005). Cuando la replicación vírica persiste durante más de seis meses tras la infección aguda, la hepatitis se considera crónica. En la fase de hepatitis crónica, la mayoría de los pacientes son asintomáticos y pueden no presentar síntomas tales como fatiga, artralgias o mialgias. Los niveles de transaminasas pueden estar moderadamente aumentados o incluso ser normales (Scott, 2007). La infección crónica por VHC es una de las principales causas de cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) y muerte relacionada con el hígado (Bruden, 2017).

5. DIAGNÓSTICO

La infección por el virus de la hepatitis C se diagnostica en dos etapas. Las pruebas iniciales se basan en la detección de anticuerpos anti-VHC. Para detectar

anticuerpos anti-VHC se pueden utilizar inmunoensayos enzimáticos o pruebas de diagnóstico rápido (PDR) (EASL, 2020). Las PDR pueden utilizar suero y plasma, sangre total obtenida por punción digital o fluidos orales, y pueden facilitar la realización de pruebas a temperatura ambiente sin necesidad de venopunción ni de una formación exhaustiva. La viremia en curso en las personas con anticuerpos anti-VHC positivos se confirma por la presencia de ARN del VHC mediante un ensayo molecular o de antígeno del núcleo del VHC (EASL, 2020). El antígeno central del VHC es un marcador indirecto de la replicación del VHC y puede utilizarse para diagnosticar la infección aguda o crónica. Sin embargo, las pruebas del antígeno central del VHC son menos sensibles que las pruebas moleculares del ARN del VHC, por lo que no se recomienda confirmar la viremia mediante pruebas del antígeno central del VHC en muestras de manchas de sangre secas debido a su sensibilidad insuficiente.

Se recomienda realizar pruebas de detección de enfermedades hepáticas a las personas con infección crónica por el VHC (EASL, 2020). El criterio para evaluar la fibrosis y la inflamación es la biopsia hepática. Sin embargo, la biopsia se ha sustituido por pruebas no invasivas por el riesgo del procedimiento, el error de muestreo y el alto coste. La medición de la elastografía transitoria mediante FibroScan es el método preferido, proporcionando una evaluación inmediata, no invasiva, altamente reproducible y validada del estadio de fibrosis (EASL, 2020). Para una mejor comprensión, ver la Tabla 1.

Resultado de la prueba	Interpretación
Anticuerpo VHC no detectado/negativo	Sin exposición previa a VHC, hepatitis C negativo
Anticuerpo VHC detectado/positivo	Diagnóstico presuntivo de hepatitis C aguda o crónica o de hepatitis C pasada (ya sea espontáneamente curada o curada con tratamiento)
Anticuerpo VHC detectado/positivo ARN del VHC detectado	Infección actual por VHC (infección aguda o crónica por hepatitis C o reinfección por hepatitis C)
Anticuerpo VHC detectado/positivo ARN del VHC no detectado	Sin infección actual por VHC. Hepatitis C previa (eliminada espontáneamente o curada con tratamiento).
Anticuerpo VHC no detectado/negativo ARN del VHC detectado	Infección actual por VHC (infección aguda o crónica por hepatitis C o reinfección por hepatitis C)

TABLA 1. Interpretación de las pruebas de diagnóstico del VHC (tomada de O' Kane, 2023)

6. TRATAMIENTO

La introducción a partir del año 2011 de los antivirales de acción directa (AAD) ha dado un vuelco al tratamiento de la infección por el VHC (Geddawy, 2017), ya que con ellos es posible alcanzar tasas de curación que pueden llegar hasta el 97% de los casos (Hashim, 2020). Según la fase del ciclo vital sobre la que actúan impidiendo la replicación del VHC, los fármacos reciben diferentes nombres y se agrupan por clases o familias (Alazard-Dany, 2019). La figura 1 muestra el lugar de acción de estos AADs según la diana del ciclo replicativo del VHC. Se describirán aquellos fármacos que están comercializados en el mercado farmacéutico europeo.

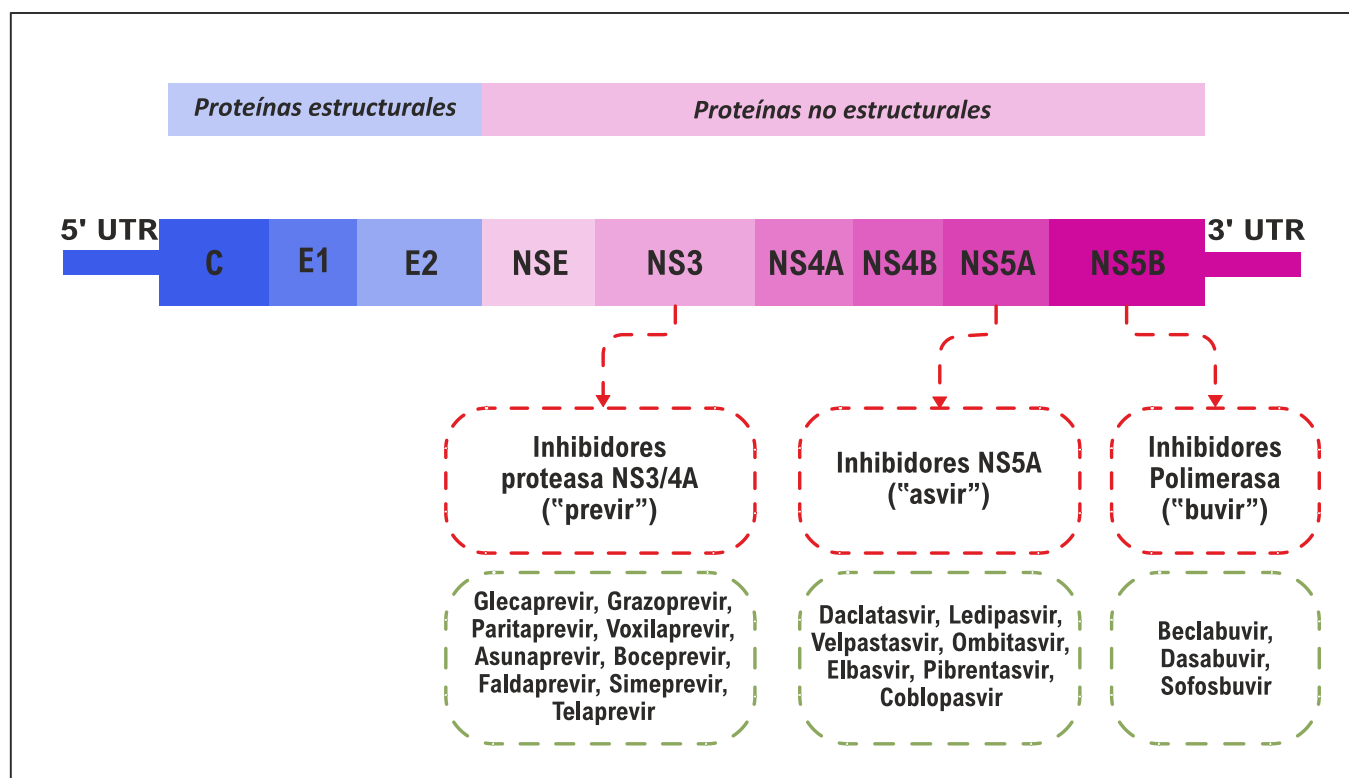


Figura 1. Actuación de los antivirales de acción directa en sus sitios diana del genoma del VHC. UTR: región no traducida

6.1. Antivirales disponibles

6.1.1. Inhibidores de la proteasa ("previr")

Glecaprevir

Glecaprevir está disponible como terapia oral combinada con Pibrentasvir bajo la marca Mavyret®. Glecaprevir inhibe la proteasa NS3/4A del VHC, esencial para la replicación viral y la escisión proteolítica de la poliproteína que codifica el virus (EMA, 2023a; FDA, 2023). La $C_{m\acute{a}x}$ de glecaprevir se alcanza en una media de 5 h ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración de una dosis única. En sujetos no cirróticos infectados por el VHC, las concentraciones plasmáticas máximas son inferiores. Se une en un 97,5% a proteínas plasmáticas (EMA, 2023a; FDA, 2023). El consumo de alimentos aumenta

la absorción de glecaprevir entre un 83 y un 163%. Experimenta un metabolismo limitado (principalmente mediado por CYP3A) (EMA, 2023a; FDA, 2023). Su uso está contraindicado junto con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán, etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A. Se excreta principalmente por heces y su aclaramiento renal es insignificante, con una detección en orina inferior al 1%. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 6 horas. No es necesario ajustar la dosis de glecaprevir/pibrentasvir en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Glecaprevir/pibrentasvir no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (EMA, 2023a; FDA, 2023).

Grazoprevir

Grazoprevir está disponible en combinación a dosis fija junto con Elbasvir (Zepatier®). Inhibe la proteasa NS3/4A del VHC, que es esencial para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada del VHC y la replicación viral (FDA, 2021). En pacientes con infección por el VHC, la concentración plasmática máxima de grazoprevir se alcanza en una media de 2 h. Puede tomarse sin tener en cuenta los alimentos (FDA, 2021). Se une en más de un 98,8% a las proteínas plasmáticas. Se une tanto a la albúmina sérica humana como a la α 1-glicoproteína ácida. Se elimina parcialmente por metabolismo oxidativo, principalmente a través del citocromo P450 (CYP) 3A. La coadministración de elbasvir/grazoprevir junto con inductores fuertes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipérico) y efavirenz está contraindicada. No es recomendable el uso concomitante de elbasvir/grazoprevir con inductores moderados del CYP3A (naftilina, bosentan, etravirina...) ni con inductores fuertes como el ketoconazol (FDA, 2021). Grazoprevir es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3). La coadministración de elbasvir/grazoprevir con inhibidores del OATP1B1/3 (atazanavir, darunavir, lopinavir) está contraindicada (Yeh, 2015; FDA, 2021). Se elimina principalmente por las heces (90%) y muy poco por la orina (<1%). La semivida de eliminación aparente es de 31 horas (FDA, 2021).

La dosis de elbasvir/grazoprevir no requiere de ajuste en pacientes con insuficiencia renal. Elbasvir/grazoprevir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (FDA, 2021).

Paritaprevir

Paritaprevir impide la replicación viral al inhibir la serina proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C y, dependiendo del genotipo, se utiliza en combinación con otros antivirales como Ombitasvir, Dasabuvir, Ritonavir y Ribavirina. Tiene una biodisponibilidad absoluta del 53% cuando se administra con ritonavir (FDA, 2019). La concentración plasmática máxima se alcanza en una media de 4-5 h tras la administración oral (FDA, 2019; EMA, 2022a). La exposición aumenta cuando es administrado con una comida moderada o rica en grasas, en comparación con el estado de ayuno (FDA, 2019; EMA, 2022a; Zha, 2015). La unión a proteínas plasmáticas es del 97-98,6% aproximadamente (FDA, 2019; EMA, 2022a). Se metaboliza predominantemente a través del CYP3A4 y en menor medida por CYP3A5 (FDA, 2019; EMA, 2022a; Shen, 2016). La semivida

plasmática media de paritaprevir es de alrededor de 5,5 horas (EMA, 2022a). El metabolismo, así como su excreción biliar contribuyen a su eliminación (FDA, 2019; EMA, 2022a; Shen, 2016). Su uso está contraindicado junto con ombitasvir/ritonavir y fármacos altamente dependientes del CYP3A para su eliminación y para los que el aumento de las concentraciones plasmáticas se asocia con acontecimientos graves o potencialmente mortales (por ejemplo, sustratos del CYP3A4: alfuzosina, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal o hepática), derivados del cornezuelo del centeno, lovastatina, midazolam administrado por vía oral, pimozida, sildenafil... Existe contraindicación también con inductores enzimáticos fuertes o moderados del CYP3A4, tales como, carbamazepina, efavirenz, hipérico, fenitoína, fenobarbital y rifampicina. Además, la coadministración de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, cobicistat, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, posaconazol, saquinavir, telitromicina, tipranavir y voriconazol) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de paritaprevir (FDA, 2019; EMA, 2022a). La dosis de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir no necesita ajustarse en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal, o en función del sexo, el peso corporal, la raza o el origen étnico (EMA, 2022a; FDA, 2019; Khatri, 2014; Eckert, 2015). Esta combinación está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave tanto en la UE como en EEUU (EMA, 2022a; FDA, 2019).

Voxilaprevir

Voxilaprevir sólo está disponible en combinación a dosis fija con sofosbuvir y velpatasvir (Vosevir®). Voxilaprevir ejerce su acción antiviral mediante la unión reversible y la inhibición de la serina proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C. Tras la administración oral, la media de las concentraciones plasmáticas máximas se alcanza a las 4 h post-dosis. Se debe tomar junto con la comida (EMA, 2023b). Voxilaprevir se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas humanas. Se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y, en menor medida, por CYP2C8 y CYP1A2. Con respecto al perfil de interacciones, la coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y amiodarona sólo debe considerarse cuando no se disponga de tratamientos antiarrítmicos alternativos (EMA, 2023b). El tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir puede alterar la función hepática (se recomienda una estrecha vigilancia cuando se administre con antagonistas de la Vitamina K; no se recomienda su coadministración con productos que contengan etinilestradiol [elevaciones de ALT])

(EMA, 2023b). Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de la P-gp y la BCRP (EMA, 2023b; Garrison, 2017). Por ello, está contraindicada su coadministración con inductores potentes o moderados de la P-gp y/o de las enzimas CYP (disminuye la eficacia terapéutica). La coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con inhibidores potentes de la OATP1B (ciclosporina, rifampicina...) puede aumentar sustancialmente las concentraciones plasmáticas de voxilaprevir y no se recomienda (EMA, 2023b). También pueden producirse interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir se coadministra con antiácidos e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (EMA, 2023b; Garrison, 2017). Voxilaprevir se elimina principalmente por excreción biliar. La media de eliminación estimada de voxilaprevir tras la administración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir es de 33 h (EMA, 2023b). No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Esta triple combinación no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (EMA, 2023b).

Otros inhibidores de la proteasa

- Asunaprevir está disponible en combinación con daclatasvir [Sunvepra®] y con daclatasvir y beclabuvir (Ximenza®) en el mercado japonés, pero no está comercializado en Europa.
- Boceprevir (Victrelis®) fue aprobado por la EMA en 2011 y retirado del mercado en 2018 (razones comerciales del titular de la autorización de comercialización).
- Faldaprevir se utilizó en combinación con interferón pegilado y ribavirina, pero fue retirado del mercado europeo en el año 2014.
- Simeprevir (Olysio®) no está comercializado en Europa, pero sí en EEUU donde se utiliza en combinación con peginterferon alfa y ribavirina.
- Telaprevir (Incivo®) fue autorizado por la EMA en 2011 y retirado del mercado en 2016 (razones comerciales del titular de la autorización de comercialización).

6.1.2. Inhibidores de la polimerasa (“buvir”)

Beclabuvir

Sólo está disponible con daclatasvir y asunaprevir (Ximency®) para el mercado japonés.

Dasabuvir

Dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la ARN polimerasa dependiente del ARN del VHC codificada por el gen NS5B, que es esencial para la replicación del genoma viral. Dasabuvir se absorbe con una media de T_{máx} de 4 a 5 horas aproximadamente y aumenta de manera proporcional a la dosis siendo la acumulación mínima. Debe administrarse con alimentos (EMA, 2022c). Se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C8, con una contribución menor del CYP3A. La biotransformación de dasabuvir forma el metabolito M1, que conserva la actividad antiviral. Dasabuvir presenta una farmacocinética lineal con una semivida terminal de aproximadamente 5-8 h, lo que permite una dosificación de dos veces al día (King, 2017). No se debe administrar dasabuvir a los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. No es necesario ajustar la dosis de Dasabuvir en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a diálisis (EMA, 2022c).

Sofosbuvir

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral (EMA, 2022b; FDA, 2020a; Guedj, 2014). Se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) a las 0,5-2 h (EMA, 2022b; FDA, 2020a). La EMA recomienda que se administre con comida (EMA, 2022b) mientras que la FDA establece que puede tomarse con o sin comida (FDA, 2020a).

Sofosbuvir se une aproximadamente en un 61-65% a las proteínas plasmáticas humanas (FDA, 2020a) y sufre un amplio efecto de primer paso a su metabolito trifosfato activo (GS461203) mediante hidrólisis secuencial (por catepsina A o carboxilesterasa 1), escisión de fosforamido y fosforilación (EMA, 2023b). Sofosbuvir es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (EMA, 2022b; FDA, 2020a). No debe coadministrarse con inductores intestinales potentes de la P-gp (p.ej

carbamazepina, fenitoína, fenobarbital...) (EMA, 2022b; FDA, 2020a). La rifampicina y el *H. perforatum* no deben utilizarse con sofosbuvir (FDA, 2020a). Se espera que el modafinilo disminuya las concentraciones de sofosbuvir, por lo que no se recomienda su administración conjunta (EMA, 2022b). No se recomienda la coadministración de sofosbuvir con el antirretroviral tipranavir/ritonavir (reduce las concentraciones) (FDA, 2020a). Se elimina por tres vías: orina (80%), heces (14%) y aire expirado (2,5%) (EMA, 2022b). Tiene una semivida de eliminación media de 0,4 h (EMA, 2022b; FDA, 2020a). No se recomienda ajustar la dosis de sofosbuvir en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, aunque no se pueden recomendar dosis para pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (EMA, 2022b; FDA, 2020a). Se comercializa tanto en monoterapia (Sovaldi®) como en combinación con otros antivirales (Epclusa® [Sofosbuvir; Velpatasvir]; Harvoni® [Ledipasvir; Sofosbuvir]; Vosevi® [Sofosbuvir; Velpatasvir; Voxilaprevir]).

6.1.3. Inhibidores de la proteína NS5A (“asvir”)

Elbasvir

Elbasvir está disponible en combinación a dosis fija con Grazoprevir (Zepatier®). Se trata de un inhibidor de la proteína no estructural 5A del VHC necesaria para la replicación del ARN viral y el ensamblaje del virión (FDA, 2021). Alcanza su concentración plasmática máxima en unas 3 y 6 horas después de la administración y tiene una biodisponibilidad absoluta del 32%. Puede tomarse sin alimentos (FDA, 2021; EMA, 2022d). Se une en más de un 99,9% a las proteínas plasmáticas; se une tanto a la albúmina sérica humana como a la glicoproteína α 1-ácido (FDA, 2021; EMA, 2022d). Se elimina parcialmente por metabolismo oxidativo mediado por CYP3A. La codministración de elbasvir/grazoprevir junto con inductores fuertes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipérico) y efavirenz está contraindicada. No es recomendable el uso concomitante de elbasvir/grazoprevir con inductores moderados del CYP3A (nafcilina, bosentan, etravirina...) ni con inductores fuertes como el ketoconazol (FDA, 2021). Grazoprevir es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3). La coadministración de elbasvir/grazoprevir con inhibidores del OATP1B1/3 (atazanavir, darunavir, lopinavir) está contraindicada (FDA, 2021). Elbasvir se elimina principalmente por las heces (90%) y muy poco por la orina (<1%). La media geométrica

de la semivida terminal aparente es de 24 horas (FDA, 2021). La dosis de elbasvir/grazoprevir no requiere de ajuste en pacientes con insuficiencia renal. Elbasvir/grazoprevir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (FDA, 2021).

Ledipasvir

Ledipasvir está disponible en combinación a dosis fija con sofosbuvir (Harvoni®). Es un inhibidor de la proteína NS5A del VHC (FDA, 2020b). Cuando se administra por vía oral, alcanza su concentración plasmática máxima en unas 4 horas (EMA, 2022e). Los alimentos no parecen influir en la farmacocinética de ledipasvir (German, 2014). Se une en >99,8% a las proteínas plasmáticas humanas (EMA, 2022e; FDA, 2020b). Se somete a un metabolismo oxidativo lento. Existen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre ledipasvir y/o sofosbuvir y potentes inductores de la P-gp. El uso concomitante de estos agentes está contraindicado. No se recomienda la coadministración de ledipasvir/sofosbuvir con inductores moderados de la P-gp (por ejemplo, oxcarbazepina) (Keating, 2015; EMA, 2022e). La principal vía de eliminación es la excreción biliar. La semivida media de eliminación es de 47 horas (EMA, 2022e; FDA, 2020b). No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o insuficiencia hepática leve, moderada o grave (EMA, 2022e; FDA, 2020b; Keating, 2015).

Ombitasvir

Dependiendo del genotipo, Ombitasvir se utiliza a menudo en combinación con otros antivirales como Paritaprevir, Dasabuvir, Ritonavir y Ribavirina. Ombitasvir inhibe la NS5A del VHC, que es necesaria para la replicación del ARN viral y el ensamblaje de viriones (Keating, 2016). Tiene una biodisponibilidad absoluta del 48% cuando se administra con ritonavir (FDA, 2019). Ombitasvir alcanza su concentración plasmática máxima 5 horas después de la administración (FDA, 2019; EMA, 2022a). La exposición de ombitasvir aumenta cuando es administrado con una comida moderada o rica en grasas, en comparación con el estado de ayuno. Se debe administrar con comida (FDA, 2019; EMA, 2022a; Zha, 2015). Se une en un 99,9% a las proteínas plasmáticas humanas (FDA, 2019; EMA, 2022a). Se metaboliza principalmente por hidrólisis amídica seguido de un metabolismo oxidativo mediado por CYP2C8 (FDA, 2019; EMA, 2022a; Keating, 2016). Está contraindicada la coadministración de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y fármacos altamente dependientes

del CYP3A para su eliminación y para los que el aumento de las concentraciones plasmáticas se asocia con acontecimientos graves o potencialmente mortales (por ejemplo, sustratos del CYP3A4: alfuzosina, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal o hepática), derivados del cornezuelo del centeno, lovastatina, midazolam administrado por vía oral, pimozida, sildenafilo... Existen contraindicaciones también con inductores enzimáticos fuertes o moderados del CYP3A4 como carbamazepina, efavirenz, hipérico, fenitoína, fenobarbital y rifampicina (reducción eficacia). Además, la coadministración de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, cobicistat, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, posaconazol, saquinavir, telitromicina, tipranavir y voriconazol) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Paritaprevir (FDA, 2019; EMA, 2022a). La mayor parte de la dosis se excreta por las heces (90 %), con poca excreción (2 %) por la orina (FDA, 2019; EMA, 2022a). El fármaco tiene una semivida plasmática media de 21-25 h (EMA, 2022a). La dosis de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir no necesita ajustarse en pacientes con insuficiencia renal, de edad avanzada o en función del sexo, el peso corporal, la raza o el origen étnico (FDA, 2019; EMA, 2022a; Khatri, 2014). Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave tanto en la UE como en EEUU (FDA, 2019; EMA, 2022a).

Pibrentasvir

Pibrentasvir está disponible como tratamiento combinado oral con Glecaprevir bajo la marca Mavyret®. Pibrentasvir inhibe la NS5A del VHC, necesaria para el ensamblaje del virión y la replicación del ARN viral (EMA, 2023a; FDA 2023). El tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{máx}) es de aproximadamente 5 horas. En relación con las condiciones de ayuno, el consumo de comida aumenta la absorción de pibrentasvir en un 40-53%. Se une en >99,9% a las proteínas plasmáticas humanas (EMA, 2023a; FDA 2023). No se metaboliza. La vía predominante de eliminación del fármaco es la biliar-fecal, ya que el 96,6% del fármaco administrado se excreta en las heces (EMA, 2023a; FDA 2023). La semivida de eliminación (t_{1/2}) es de aproximadamente 13 horas (FDA 2023). No es necesario ajustar la dosis de glecaprevir/pibrentasvir en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Glecaprevir/pibrentasvir no está recomendado en pacientes con insuficiencia

hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (EMA, 2023a; FDA 2023).

Velpatasvir

Velpatasvir se puede usar en combinación con otros antivirales como Sofosbuvir y Voxilaprevir. Velpatasvir es un inhibidor de la proteína NS5A del VHC del VHC (EMA, 2023c; FDA, 2022). La media de las concentraciones plasmáticas máximas se alcanza a las 3-4 horas tras la dosis (EMA, 2023b; EMA, 2023c; FDA, 2022). Velpatasvir/Sofosbuvir puede administrarse con o sin alimentos (EMA, 2023c; FDA, 2022; Mogalian, 2016). Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi) debe administrarse con comida (EMA, 2023b). Sofosbuvir /velpatasvir (Eclupsa) puede administrarse con y sin comida (EMA, 2023c). La unión a proteínas plasmáticas es de más del 99% (EMA, 2023b). Sufre un metabolismo lento por las enzimas CYP; CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 (EMA, 2023b). Con respecto al perfil de interacciones, la coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y amiodarona sólo debe considerarse cuando no se disponga de tratamientos antiarrítmicos alternativos (EMA, 2023b). El tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir puede alterar la función hepática (se recomienda una estrecha vigilancia cuando se administre con antagonistas de la Vitamina K). Tampoco se recomienda la coadministración con productos que contengan etinilestradiol (elevaciones de ALT) (EMA, 2023b). Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de la P-gp y la BCRP (EMA, 2023b; Garrison, 2017). Debido a ello, y al metabolismo de velpatasvir y voxilaprevir por las enzimas CYP está contraindicada la coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con inductores potentes o moderados de la P-gp y/o de las enzimas CYP (disminuye la eficacia terapéutica). La coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con inhibidores potentes de la OATP1B (ciclosporina, rifampicina...) puede aumentar sustancialmente las concentraciones plasmáticas de voxilaprevir y no se recomienda (EMA, 2023b). También pueden producirse interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir se coadministra con antiácidos e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (EMA, 2023b; Garrison, 2017). La principal vía de eliminación es la excreción biliar. La semivida terminal media es de 15 horas (EMA, 2023c; FDA, 2022) No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes con insuficiencia renal leve o

moderada. Esta triple combinación no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (EMA, 2023b).

Otros Inhibidores de la proteína NS5A

- Cobicistat, molécula de patente china que no está presente en los mercados europeos ni americanos.
- Daclatasvir (Daklinza®) fue aprobado por la EMA en 2014 y retirado del mercado en 2019 (razones comerciales del titular de la autorización de comercialización).

6.1.4. Otros antivirales

Ribavirina

La ribavirina es un antiviral nucleósido sintético que posee un amplio espectro de actividad antivírica contra los virus ARN y ADN. Para el tratamiento de la infección crónica por el VHC, la ribavirina oral debe utilizarse como parte de un régimen de múltiples fármacos y no debe utilizarse sola; es decir, suele utilizarse en regímenes de múltiples fármacos que incluyen uno o más antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC con o sin peginterferón alfa (AHFS, 2023). Ribavirina se absorbe rápidamente tras la administración oral, con C_{max} entre 1 y 3 horas después de múltiples dosis. Su biodisponibilidad absoluta es de una media de sólo el 64% tras la administración oral, ya que el fármaco sufre metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas de ribavirina parecen disminuir de forma dependiente de la vía de administración del fármaco (AHFS, 2023). La ribavirina se metaboliza principalmente en ribavirina deribosilada (la 1,2,4-triazol-3-carboxamida), probablemente en el hígado. La ribavirina no se metaboliza por el sistema del citocromo P450; se metaboliza por fosforilación reversible y degradación que implica deribosilación e hidrólisis de amida para dar un metabolito triazol carboxiácido. Tras una dosis oral única, la semivida terminal es de unas 120 a 170 horas. La ribavirina se excreta principalmente por la orina en forma de fármaco inalterado y metabolitos (Martindale, 2022).

Ritonavir

Ritonavir es un antirretroviral del grupo de los inhibidores de la proteasa que se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1. Aunque carece de actividad contra el VHC, al ser un inhibidor de CYP3A,

aumenta la exposición sistémica de Paritaprevir. Se comercializa en combinación con ombitasvir y paritaprevir (Viekirax®).

6.2.Recomendaciones de tratamiento

La introducción de los AADs ha revolucionado el tratamiento de la infección por VHC. Se han conseguido tasas de curación de la infección superiores al 95%, con tratamientos de corta duración, excelente tolerancia y aplicables a la práctica totalidad de los pacientes infectados. La curación de la infección o respuesta viral sostenida (RVS) es definida como la negativización de la viremia en la semana 12 después del tratamiento. Esta RVS se asocia a una normalización de las pruebas de función hepática y a una mejoría o desaparición de la necroinflamación y la fibrosis hepática en los pacientes sin cirrosis. En los pacientes con cirrosis, la curación se asocia a una disminución, pero no eliminación, del riesgo de eventos clínicos relacionados con la hepatopatía crónica (Calleja, 2018). El tratamiento está indicado en todos los pacientes con una infección activa por el VHC. Se recomienda un régimen pangénotípico, de alta eficacia, independientemente del grado de fibrosis hepática. La duración del tratamiento debe ser de entre 8 y 12 semanas y la vía de administración, oral (Calleja, 2018). La mejor aproximación a las recomendaciones de tratamiento para la hepatitis C crónica es basarse en la Guías de Práctica Clínica elaboradas por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (AEEH/SEIMC, 2018) y por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, acrónimo en inglés) (EASL, 2020). De acuerdo con ambas guías, las recomendaciones de tratamiento para la hepatitis C se muestran en la tabla 2.

Las recomendaciones de ambas guías quedan bien reflejadas en la tabla 2 salvo que la guía europea (EASL, 2020) no contempla la combinación ledipasvir/sofosbuvir y recomienda el uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para el genotipo 3a en pacientes con cirrosis compensada, la combinación de grazoprevir/elbasvir limitada al genotipo 1b y, en el genotipo 3, y pacientes con cirrosis compensada (naïve o pretratados), el empleo de sofosbuvir/velpatasvir con ribavirina. Tomando como referencia, ambas guías (AEEH/SEIMC, 2018; EASL, 2020), las recomendaciones de tratamiento en situaciones especiales son las siguientes (AEEH/SEIMC, 2018; EASL, 2020):

Infección aguda (ver tabla 4)

Trasplantados con recurrencia de infección por VHC (ver tabla 5)

Pacientes con insuficiencia renal (ver tabla 6)

Coinfección VIH

El tratamiento será con la misma pauta que los que no tienen VIH.

Genotipo	Cirrosis	Experiencia tratamiento previo	EBR/GZR	GLE/PIB	LDV/SOF	SOF/VEL
1a, 1b	No cirrosis	Naïve	12 semanas	8 semanas	12 semanas*	12 semanas
		IFN				
	Compensada	Naïve		12 semanas		
		IFN				
2	No cirrosis	Naïve	NO	8 semanas	NO	12 semanas
		IFN				
	Compensada	Naïve		12 semanas		
		IFN				
3	No cirrosis	Naïve	NO	8-12 semanas**	NO	12 semanas
		IFN				
	Compensada	Naïve		12 semanas		
		IFN		16 semanas		
4	No cirrosis	Naïve	12 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas
		IFN	NO			
	Compensada	Naïve	12 semanas			
		IFN	NO			
5, 6	No cirrosis	Naïve	NO	8 semanas	12 semanas	12 semanas
		IFN				
	Compensada	Naïve		12 semanas		
		IFN				

* En pacientes naïves, no cirróticos con viremia <6.000.000 UI/ml, 8 semanas

** En pacientes con mal pronóstico, alargar tratamiento a 12 semanas

EBR=elbasvir; GLE=glecaprevir; GZR=grazoprevir; IFN=interferón; LDV=ledipasvir; PIB=pibrentasvir; SOF=sofosbuvir; VEL=velpatasvir

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento para la infección crónica por virus de la hepatitis C en pacientes no cirróticos/cirróticos, naïve y experimentados a interferón.

Tratamiento en los pacientes tratados con un AAD previo fallido, quedan resumidas en la tabla 3:

Cirrosis ¹	SOF/VEL/VOX	SOF/GLE/PIB	SOF/VEL+RBV	SOF/GLE/VEL+RBV	SOF/VEL/VOX SOF/GLE/PIB+RBV
Sin/Compensada	12 semanas				
Sin/Compensada + predictores menor respuesta*		12 semanas			
Pacientes difíciles**					12 semanas****
Fracaso SOF/VEL/VOX				24 semanas	
Descompensada***			24 semanas		

¹ La guía española solo hace distinción entre sin cirrosis/compensada y descompensada
 * Predictores menor respuesta: enfermedad hepática avanzada, múltiples tratamientos basados en DAA, perfil complejo NS5A RAS.
 ** Pacientes con RAS (resistencias basales) a NS5A que no lograron la RVS (respuesta viral sostenida) en dos o más ocasiones tras un régimen combinado que incluía un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor NS5A
 *** Según la guía española, la duración será de 12 semanas y, si hay contraindicación a RBV, se utilizará SOF/VEL durante 24 semanas
 **** La duración del tratamiento se puede prolongar de 16 a 24 semanas
 GLE=glecaprevir; PIB=pibrentasvir; RBV=ribavirina; SOF=sofosbuvir; VEL=velpatasvir; VOX=voxilaprevir

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento en los pacientes tratados con un AAD previo fallido

Hepatitis C aguda ¹	LDV/SOF	EBR/GZR
Genotipo 1 o 4 sin VIH*	6 semanas	
Genotipo 1 o 4 sin VIH	8 semanas	8 semanas

¹ La guía europea recomienda SOF/VEL o GLE/PIB durante 8 semanas
 * Hepatitis agudas por genotipos distintos del 1 y el 4, se tratan como las infecciones crónicas
 EBR=elbasvir; GZR=grazoprevir; LDV=ledipasvir; SOF=sofosbuvir

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento en los pacientes con infección aguda

Cirrosis	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL+RBV
Sin/Compensada	12 semanas	12 semanas	
Descompensada	24 semanas*		12 semanas

* Si existe contraindicación o mala tolerancia a la ribavirina
 GLE=glecaprevir; PIB=pibrentasvir; RBV=ribavirina; SOF=sofosbuvir; VEL=velpatasvir

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento en los pacientes trasplantados con recurrencia de infección por VHC

VHC/IR	GLE/PIB*	GZR/ELB**	SOF/VEL+RBV	SOF/VEL
VHC y ERC 4-5	12 semanas			
VHC genotipo 1 y ERC 4-5		12 semanas		
Cirrosis descompensada e IR leve-mod			12 semanas	
Cirrosis descompensada e IR severa				24 semanas
* En la guía española, se utiliza GLE/PIB para genotipo 2 o 3				
** En la guía española, es posible utilizar también GZR/ELB para genotipo 1 o 4				
SOF=sofosbuvir; GZR=grazoprevir; ERC=enfermedad renal crónica; PIB=pibrentasvir; RBV=ribavirina				

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento en los pacientes trasplantados con recurrencia de infección por VHC

7. FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN

7.1. Nuevos antivirales

Con el descubrimiento detallado del ciclo de vida del VHC se facilitó el desarrollo de una generación completamente nueva de compuestos antivirales para tratar la infección por el VHC, los llamados AADs. La comercialización desde el año 2011 de diferentes antivirales hasta la actualidad (ver el apartado 6.1 “antivirales disponibles”) y el indudable éxito obtenido con ellos en el tratamiento de la hepatitis C ha desviado la investigación y desarrollo de nuevos antivirales a otros tipos de infecciones. A pesar de ello, en la actualidad, existen varios principios activos en diferentes fases de desarrollo clínico. A partir de las bases de datos “ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)” y AdisInsight (<https://adisinsight.springer.com/>), la tabla 7 muestra estos fármacos que se encuentran todavía en fase de desarrollo clínico.

7.2. Vacuna

En la actualidad no existe ninguna vacuna eficaz contra el VHC y la razón hay que buscarla en diferentes motivos, tales como, la diversidad genética, la falta de modelos de animales pequeños inmunocompetentes, la escasez de alternativas de pruebas de vacunación contra el VHC, la falta de un método eficaz de cultivo de tejidos para replicar el VHC y el conocimiento inadecuado sobre las respuestas inmunitarias contra la infección por el VHC (Adugna, 2023). A día de hoy hay varias alternativas en investigación: la vacuna de ARNm, el vector viral recombinante, la vacuna de péptidos, las partículas similares a virus, la vacuna de

ADN, la vacuna de diseño racional y la vacuna basada en células T poliantigénicas recombinantes son nuevos candidatos prometedores para la vacuna contra el VHC basados en varios ensayos clínicos. En la tabla 7 se incluyen algunas vacunas experimentales que se encuentran en alguna de las fases de desarrollo clínico.

8. CONCLUSIONES

La importancia crítica de la hepatitis C para la salud mundial se demostró recientemente con el galardón a Alter, Houghton y Rice con el Premio Nobel de Medicina del año 2020 por su papel en el descubrimiento del virus de la hepatitis C. El descubrimiento del VHC fue un hito importante en la medicina del siglo XX, y los galardonados representan tres periodos críticos de la investigación sobre este importante virus, cuyo descubrimiento ha llevado a la eliminación de la hepatitis postransfusional y a un medio para curar y posiblemente erradicar la hepatitis C. Las consecuencias del descubrimiento del VHC y la elucidación de su estructura y ciclo replicativo han sido inmensas. El cribado de la donación de sangre con los nuevos ensayos serológicos y moleculares se tradujo rápidamente en la eliminación de la hepatitis C postransfusional. Los ensayos serológicos permitieron comprender mejor la epidemiología de la hepatitis C, ayudando a orientar las medidas de salud pública para reducir su incidencia en todo el mundo. La capacidad para diagnosticar las hepatitis C aguda y crónica fue fundamental para definir con mayor precisión su historia natural, los factores de riesgo de progresión y su papel como causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Lo más importante, sin embargo, es que estos avances permitieron en última instancia enfoques terapéuticos innovadores y directos. La descripción de la estructura

y función de los polipéptidos del VHC y del ciclo de replicación vírica facilitó el desarrollo de ensayos para probar moléculas que pudieran alterar estas funciones y bloquear la replicación. Se empezaron a desarrollar varios antivirales de acción directa que, actualmente están disponibles por vía oral, y que, cuyas combinaciones, han demostrado ser seguras, bien toleradas y muy eficaces. En la actualidad, los regímenes antivirales orales administrados durante 8 a 12 semanas consiguen erradicar el VHC y curar la infección crónica en más del 98% de los pacientes. Por estos resultados, la OMS proclamó el ambicioso objetivo de reducir las nuevas infecciones por el VHC en un 90% para 2030, con el objetivo final de eliminar el VHC. Mientras tanto, continúa la investigación de una vacuna contra el VHC, aunque múltiples factores virológicos e inmunológicos han hecho que el desarrollo de una vacuna sea un objetivo difícil de alcanzar.

CÓDIGO DEL PROMOTOR	INN	PORMOTOR	MECANISMO DE ACCIÓN	FASE DE DESARROLLO CLÍNICO
GP-205	Seraprevir	Ginkgo Pharma	Inhibidores de la proteína Ns3 del virus de la hepatitis C	Lo último publicado es un ensayo clínico Fase III (Estudio de fase 3, multicéntrico, abierto, de un solo brazo para investigar la eficacia y seguridad de una pauta de 12 semanas de Seraprevir en combinación con Sofosbuvir en pacientes con infección por VHC genotipo 1) en 205 pacientes de 18 a 75 años y cuya variable principal fue el porcentaje de pacientes que logran una respuesta virológica sostenida 12 semanas después del final del tratamiento, mostró que esta combinación es una opción de tratamiento eficaz y bien tolerada para pacientes chinos mono infectados por el VHC, incluidos aquellos con antecedentes de tratamiento con interferón (Kong, 2021).
AT-527 + MK-8408	Bemnifosbuvir + Ruzasvir	Atea Pharmaceuticals, Inc.	Inhibidores de la ARN polimerasa dirigida por ADN; Inhibidores de la proteína NS 5 del virus de la hepatitis C	Hay un ensayo clínico de fase 2 para evaluar la seguridad y eficacia de bemnifosbuvir (BEM) y ruzasvir (RZR) en sujetos con infección crónica por VHC que se está llevando a cabo en Rumanía, en 280 pacientes y cuya variable principal es la evaluación de la seguridad y tolerabilidad de BEM + RZR así como de la eficacia según la proporción de sujetos que logran una respuesta virológica sostenida a las 12 semanas posttratamiento (NCT05904470, 2023; EU-CTR, 2023a). Es un estudio en curso que se inició a mediados de 2023.
AT-777 + AT-527	AT-777 + Bemnifosbuvir	Atea Pharmaceuticals, Inc.	Inhibidores de la proteína NS 5 del virus de la hepatitis C Inhibidores de la ARN polimerasa dirigida por ADN;	Se ha realizado un ensayo clínico fase I/IIa (Estudio de fase I/IIa para evaluar AT-777 en sujetos sanos y AT-777 en combinación con AT-527 en sujetos infectados por el VHC) (NCT04309734, 2022; EU-CTR, 2022). El promotor decidió priorizar el desarrollo de la combinación BEM + RZR en vez de este desarrollo.
HCVax		GeneCure Biotechnologies	Vacuna diseñada combinando varios antígenos del VHC y vectorizada mediante un virus de la inmunodeficiencia en simios con replicación defectuosa empleando "tecnología SimVec"	En abril de 2021 se inició un ensayo clínico de fase 1 (Ensayo de fase I de una inmunoterapia (HCVax™) en pacientes infectados por hepatitis C crónica (GC002 study)) en 30 pacientes (NCT04318379, 2021). Se trata de un estudio preferentemente de seguridad que evalúa como variable principal la frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos, anomalías de laboratorio, signos y síntomas de reactividad local y sistémica tras la vacunación hasta las 40 semanas. Tenía prevista su finalización en diciembre de 2023.
HEC74647PA + HEC110114	Antaitavir Hasophate + Yiqibuvir	Sunshine Lake Pharma	Inhibidores de NS5A Mecanismo indefinido	En junio de 2021 se inició en China un ensayo clínico fase 2/3 con esta combinación Estudio fase II/III para evaluar la eficacia y la seguridad de las cápsulas de antaitavir hasofato en combinación con comprimidos de yiqibuvir en sujetos adultos con infección crónica por el VHC. Es un estudio paralelo comparativo con placebo que tiene previsto aleatorizar 520 pacientes mayores de 18 años. La variables principales son "respuesta virológica sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento" y "Número de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento hasta las 24 semanas de tratamiento".
MTL-CEBPA		MINA Therapeutics; Hospital Universitario Nacional (Singapur)	Interferencia de ARN	A mediados del año 2022 se inició un ensayo clínico multicéntrico en varios países (algunos de ellos europeos) titulado "Estudio aleatorizado, abierto, de fase 2 para evaluar la seguridad y eficacia de MTL-CEBPA administrado en combinación con sorafenib o sorafenib solo en participantes sin tratamiento previo con carcinoma hepatocelular avanzado (CHC) y virus de la hepatitis B o C (OUTREACH2)" (EU-CTR, 2023b; NCT04710641, 2023). El estudio pretende seleccionar 150 pacientes y está previsto que finalice en mayo de 2025. La variable principal del estudio supervivencia libre de progresión (el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión documentada o la muerte por cualquier causa en ausencia de progresión, lo que ocurra primero). Está paralizado temporalmente.
AdCh3NSmut1 / MVA-NSMut HCV		GSK; ReiThera; Universidad de Oxford	Vacuna contra la hepatitis C (Estimulante de linfocitos T)	Este régimen vacunal implica una vacuna principal recombinante de vector de adenovirus 3 de chimpancé recombinante (conocida como AdCh3NSmut1) seguida de un refuerzo de Ankara vaccinia modificado recombinante (MVA-NSMut HCV), ambos diseñados genéticamente para codificar proteínas no estructurales del genotipo 1b del VHC. Esta vacuna experimental no pudo prevenir la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en un estudio de fase 1/2 (Page, 2021). No hay más datos.
INO 8000		GeneOne Life Science; Inovio Pharmaceuticals	Vacuna DNA contra la hepatitis C	Hay un estudio de Fase 1 esta vacuna de ADN contra el VHC genotipo 1a/1b (INO-8000), de escalada de dosis con una cohorte de expansión que evaluó dosis de 0, 0,3, 1,0 y 3,0 mg de INO-9012 (IL-12) como adición a 6,0 mg de la vacuna VHC ADN (INO-8000). El régimen vacunal fue seguro e indujo respuestas inmunitarias celulares CD4+ y CD8+ específicas del VHC de magnitud modesta en la mayoría de los participantes infectados por el VHC. La adición de 1,0 mg de ADN IL12 proporcionó la mejor mejora de las respuestas inmunitarias. El régimen de la vacuna tuvo poco efecto en el control de la viremia del VHC.

Tabla 7. Antivirales frente a VHC en distintas fases de desarrollo clínico

9. LISTADO DE REFERENCIAS

1. Adugna, 2023. Adugna A. Therapeutic strategies and promising vaccine for hepatitis C virus infection. *Immun Inflamm Dis.* 2023 Aug;11(8):e977.
2. AEEH/SEIMC, 2018. Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018. Julio 2018. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-seimc_AEEH-dc-2018-HepatitisC.pdf
3. AHFS, 2023. Ribavirin. In: AHFS® Drug Information. American Society of Health System Pharmacists, Inc., 4500 East West Highway, Suite 900, Bethesda, Maryland 20814. Medicines Complete. Royal Pharmaceutical Society 2023
4. Alazard-Dany, 2019. Alazard-Dany N, Denolly S, Boson B, Cosset FL. Overview of HCV Life Cycle with a Special Focus on Current and Possible Future Antiviral Targets. *Viruses.* 2019 Jan 6;11(1):30.
5. Alter, 1999. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):556-62.
6. Ball, 2014. Ball JK, Tarr AW, McKeating JA. The past, present and future of neutralizing antibodies for hepatitis C virus. *Antiviral Res.* 2014 May;105(100):100-11.
7. Bruden, 2017. Bruden DJT, McMahon BJ, Townshend-Bulson L, Gounder P, Gove J, Plotnik J, Homan C, Hewitt A, Barbour Y, Spradling PR, Simons BC, McArdle S, Bruce M. Risk of end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma, and liver-related death by fibrosis stage in the hepatitis C Alaska Cohort. *Hepatology.* 2017 Jul;66(1):37-45.
8. Calleja, 2018. Calleja JL, Macias J, Fornis X, Garcia F, Berenguer M, Garcia Deltoro M, Buti M, Granados R, Carrion JA, Morano L, Fernandez I, Coste P, Pineda JA. Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov; 41 (9): 597-608.
9. Chevaliez, 2006. Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL, editor. *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology.* Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006. Chapter 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1630/>
10. Dazert, 2009. Dazert E, Neumann-Haefelin C, Bressanelli S, Fitzmaurice K, Kort J, Timm J, McKiernan S, Kelleher D, Gruener N, Tavis JE, Rosen HR, Shaw J, Bowness P, Blum HE, Klenerman P, Bartenschlager R, Thimme R. Loss of viral fitness and cross-recognition by CD8+ T cells limit HCV escape from a protective HLA-B27-restricted human immune response. *J Clin Invest.* 2009 Feb;119(2):376-86.
11. Donahue, 1992. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA Jr, Reitz BA, Nelson KE. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1992 Aug 6;327(6):369-73. doi: 10.1056/NEJM199208063270601. PMID: 1320736.
12. Dustin, 2014. Dustin LB, Cashman SB, Laidlaw SM. Immune control and failure in HCV infection--tipping the balance. *J Leukoc Biol.* 2014 Oct;96(4):535-48.
13. Dustin, 2016. Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Oct;22(10):826-832.
14. EASL, 2020. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members:. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series□. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218.
15. Eckert, 2015. Eckert D, Wang T, Mensing S, *et al.* Pharmacokinetics of pari[1]taprevir, ombitasvir, ritonavir and ribavirin in subjects with HCV genotype 4 infection [abstract no. P0823]. *J Hepatol* 2015; 62 (Suppl 2): S645.
16. EMA, 2022a. Viekirax : EPAR - Product Information. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. Last updated: 12/08/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_en.pdf
17. EMA, 2022b. Sovaldi : EPAR - Product Information. Gilead Sciences Ireland UC. Last updated: 22/08/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sovaldi-epar-product-information_en.pdf
18. EMA, 2022c. Exviera : EPAR - Product Information. AbbVie Ltd. Last updated: 12/08/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exviera-epar-product-information_en.pdf
19. EMA, 2022d. Zepatier : EPAR - Product information. AbbVie Ltd. Last updated: 21/11/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_en.pdf
20. EMA, 2022e. Harvoni : EPAR - Product information. Gilead Sciences Ireland UC. Last updated: 10/11/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_en.pdf
21. EMA, 2023a. Maviret : EPAR - Product information. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. Last updated: 02/03/2023. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_en.pdf
22. EMA, 2023b. Vosevi: EPAR - Product information. Gilead Sciences Ireland UC. Last updated: 14/08/2023. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_en.pdf
23. EMA, 2023c. Epclusa: EPAR - Product information. Gilead Sciences Ireland UC. Last updated: 14/08/2023. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_en.pdf
24. EU-CTR, 2022. EudraCT Number: 2019-004997-24. Sponsor's Protocol Code Number: AT-01C-001. A Phase I/IIa Study Assessing AT-777 in Healthy Subjects and AT-777 in Combination with AT-527 in HCV-Infected Subjects. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004997-24/BE>
25. EU-CTR, 2023a. EudraCT Number: 2023-000160-54. Sponsor's Protocol Code Number: AT-01B-004. Phase 2, open-label study to assess the safety and efficacy of bemnifosbuvir (BEM) and ruzasvir (RZR) in subjects with chronic hepatitis c virus (HCV) infection. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2023-000160-54/RO>
26. EU-CTR, 2023b. EudraCT Number: 2021-005431-23. Sponsor's Protocol Code Number: MNA-3521-014-RNDZ. An Open Label, Randomised Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MTL-CEBPA Administered in Combination With Sorafenib or Sorafenib Alone in TKI naïve Participants With Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Hepatitis B or Hepatitis C Virus (OUTREACH2). Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-005431-23/SE>
27. FDA, 2019. TECHNIVIE (ombitasvir, paritaprevir and ritonavir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 01/2019. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207931s013lbl.pdf
28. FDA, 2020a. SOVALDI® (sofosbuvir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 03/2020. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204671s017,212480s002lbl.pdf
29. FDA, 2020b. HARVONI® (ledipasvir and sofosbuvir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 03/2020. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205834s032,212477s003lbl.pdf

30. FDA, 2021. ZEPATIER® (elbasvir and grazoprevir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 12/2021. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208261s0071bl.pdf
31. FDA, 2022. EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 04/2022. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208341s0191bl.pdf
32. FDA, 2023. MAVYRET® (glecaprevir and pibrentasvir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 10/2023. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/209394s016,215110s0031bl.pdf
33. García Deltoro, 2019. García Deltoro M, Ricart C. Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias de tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37 (Supl 1): 15-19.
34. Garrison, 2017. Garrison KL, Kirby B, Stamm LM, *et al*. Drug-drug interaction profile of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fixed-dose combination [abstract no. FRI-187]. *J Hepatol*. 2017; 66 (1 Suppl): S492-3.
35. Geddawy, 2017. Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med*. 2017 Mar 31;5(1):8-17.
36. German, 2014. German P, Yang J, West S, Han L, Sajwani K, Mathias A. Effect of food and acid reducing agents on the relative bioavailability and pharmacokinetics of ledipasvir and sofosbuvir fixed dose combination tablet. Presented at: 15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy; May 19-21, 2014; Washington DC. Abstract P_15
37. Guedj, 2014. Guedj J, Pang PS, Denning J, *et al*. Analysis of hepatitis C viral kinetics during administration of two nucleotide analogues: sofosbuvir (GS-7977) and GS-0938. *Antivir Ther*. 2014;19(2): 211-20.
38. Gutelius, 2010. Gutelius B, Perz JF, Parker MM, Hallack R, Stricof R, Clement EJ, Lin Y, Xia GL, Punsalang A, Eramo A, Layton M, Balter S. Multiple clusters of hepatitis virus infections associated with anesthesia for outpatient endoscopy procedures. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):163-70.
39. Hashim, 2020. Hashim A, Almahdi F, Albaba EA, Barkia O, Alkasam R, Almahmoud A, Nabil A, Alsulaimani A, Mosli M. Efficacy of DAAs in the Treatment of Chronic HCV: Real-World Data from the Private Health-Care Sector of the Kingdom of Saudi Arabia. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Jun;10(2):178-183.
40. Heim, 2014. Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S14-25.
41. Holz, 2015. Holz L, Rehermann B. T cell responses in hepatitis C virus infection: historical overview and goals for future research. *Antiviral Res*. 2015 Feb;114:96-105.
42. Honegger, 2014. Honegger JR, Zhou Y, Walker CM. Will there be a vaccine to prevent HCV infection? *Semin Liver Dis*. 2014 Feb;34(1):79-88.
43. Hoofnagle, 2002. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S21-9.
44. ICTV, 2023. ICTV Report. Flaviviridae Family: Flaviviridae Genus: Hepacivirus. International Committee on Taxonomy of Viruses. Obtenido el 29.10.2023 en <https://ictv.global/report/chapter/flaviviridae/flaviviridae/hepacivirus>
45. Jacobson, 2023. Jacobson JM, Zahrhieh D, Strand CA, Cruz-Correa M, Pungpapong S, Roberts LR, Mandrekar SJ, Rodriguez LM, Boyer J, Marrero I, Kraynyak KA, Morrow MP, Sylvester AJ, Pawlicki JM, Gillespie E, Barranco E, Richmond E, Umar A, Weiner DB, Limburg PJ; Cancer Prevention Network. Phase I Trial of a Therapeutic DNA Vaccine for Preventing Hepatocellular Carcinoma from Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2023 Mar 1;16(3):163-173.
46. Keating, 2015. Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs* 2015; 75 (6): 675-85.
47. Keating, 2016. Keating GM. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: A Review in Chronic HCV Genotype 4 Infection. *Drugs*. 2016; 76 (12): 1203-11.
48. Khatri, 2014. Khatri A, Dutta S, Marbury TC, *et al*. The Pharmacokinetics and Safety of the Direct Acting Antiviral Regimen of ABT-450/r, Ombitasvir with/without Dasabuvir in Subjects with Mild, Moderate and Severe Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston, MA Nov 7-11 2014. Disponible en: https://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_55.htm
49. King, 2017. King JR, Zha J, Khatri A, Dutta S, Menon RM. Clinical Pharmacokinetics of Dasabuvir. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56 (10) :1115-1124.
50. Klenerman, 2012. Klenerman P, Thimme R. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. *Gut*. 2012 Aug;61(8):1226-34.
51. Kong, 2021. Kong F, Wen X, Wen X, Wang X, Wu G, Lin S, Wang L, Xing H, Yan X, Zheng S, Ning Q, Wang Z, Zhang L, Lin J, Tong Z, Huang C, Su M, Tong L, Jia J, Xin Y, Zhu Q, Wang J, Chen L, Li X, Wu X, Niu D, Liu Q, Wei W, Zhang Y, Li G, Niu J. Seraprevir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection: A single-arm, open-label, phase 3 trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;36(9):2375-2382.
52. Koziol, 1986. Koziol DE, Holland PV, Alling DW, Melpolder JC, Solomon RE, Purcell RH, Hudson LM, Shoup FJ, Krakauer H, Alter HJ. Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A, non-B hepatitis agents in donated blood. *Ann Intern Med*. 1986 Apr;104(4):488-95.
53. Liang, 2000. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 15;132(4):296-305.
54. Maheshwari, 2008. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet*. 2008 Jul 26;372(9635):321-32.
55. Martindale, 2022. Ribavirin . In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2022. Electronic version, Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com>
56. Mauser-Bunschoten, 1995. Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, van Drimmelen AA, Roosendaal G, Cuypers HT, Reesink HW, van der Poel CL, van den Berg HM, Lelie PN. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol*. 1995 Mar;45(3):241-6. doi: 10.1002/jmv.1890450302. PMID: 7539831
57. Micallef, 2006. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006 Jan;13(1):34-41.
58. Modi, 2008. Modi AA, Liang TJ. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis*. 2008 Jan;14(1):10-4.
59. Mogalian, 2016. Mogalian E, Osinusi A, Shen G, *et al*. Effect of food and acid reducing agents on the relative bioavailability and pharmacokinetics of sofosbuvir/velpatasvir fixed-dose combination tablet [abstract no. PI-050 plus poster]. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99 (Suppl 1): S43-4.
60. Moradpour, 2007. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Jun;5(6):453-63.
61. Morozov, 2018. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018 Feb 27;10(2):186-212.
62. NCT04309734, 2022. ClinicalTrials.gov ID: NCT04309734. Sponsor: Atea Pharmaceuticals, Inc. Official Title: A Phase I/IIa Study Assessing AT-777 in Healthy Subjects and AT-777 in Combination With AT-527 in HCV-Infected Subjects. Last Verified: 2022-06. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04309734>
63. NCT04318379, 2021. ClinicalTrials.gov ID: NCT04318379. Sponsor: GeneCure Biotechnologies. Official Title: A Phase I Trial of an Immunotherapy (HCVax™) in Chronic Hepatitis C Infected Patients. Last Verified: 2021-09. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04318379>

64. NCT04710641, 2023. ClinicalTrials.gov ID: NCT04710641. Sponsor: Mina Alpha Limited. Official Title: An Open Label, Randomised Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MTL-CEBPA Administered in Combination With Sorafenib or Sorafenib Alone in TKI naïve Participants With Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Hepatitis B or Hepatitis C Virus (OUTREACH2). Last Verified: 2023-11. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04710641>
65. NCT05904470, 2023. ClinicalTrials.gov ID: NCT05904470. Sponsor: Atea Pharmaceuticals, Inc.. Official Title: A Phase 2, Open-label Study to Assess the Safety and Efficacy of Bemnifosbuvir (BEM) and Ruzasvir (RZR) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Conditions . Last Verified: 2023-11. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05904470>
66. NCT05395416, 2022. ClinicalTrials.gov ID: NCT05395416. Sponsor: Sunshine Lake Pharma Co., Ltd. Official Title: A Phase II/III Study to Evaluate Efficacy and Safety of Antaitavir Hasophate Capsules in Combination With Yiqibuvir Tablets in Adult Subject With Chronic HCV Infection. Last Verified: 2022-05. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05395416>
67. O'Kane, 2023. O' Kane R, Hathorn E. Hepatitis C: recent advances and practical management. *Frontline Gastroenterol.* 2023 Jun 13;14(5):415-421
68. OMS, 2023. Hepatitis C. Actualización: 18 de julio de 2023. Organización Mundial de la Salud. Obtenido el 01.11.2023 en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
69. Page, 2021. Page K, Melia MT, Veenhuis RT, Winter M, Rousseau KE, Massaccesi G, Osburn WO, Forman M, Thomas E, Thornton K, Wagner K, Vassilev V, Lin L, Lum PJ, Giudice LC, Stein E, Asher A, Chang S, Gorman R, Ghany MG, Liang TJ, Wierzbicki MR, Scarselli E, Nicosia A, Folgori A, Capone S, Cox AL. Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):541-549.
70. Polis, 2007. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 (8): 1123-31.
71. Pomper, 2003. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol.* 2003 Nov;10(6):412-8. doi: 10.1097/00062752-200311000-00003. PMID: 14564170.
72. Schoggins, 2013. Schoggins JW, Rice CM. Innate immune responses to hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:219-42.
73. Scott, 2007. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA.* 2007 Feb 21;297(7):724-32.
74. Seigel, 2013. Seigel B, Bengsch B, Lohmann V, Bartenschlager R, Blum HE, Thimme R. Factors that determine the antiviral efficacy of HCV-specific CD8(+) T cells ex vivo. *Gastroenterology.* 2013 Feb;144(2):426-436.
75. Shahid, 2023. HCV-Host Interactions: A Plethora of Genes and their Intricate Interplay Part 1: Virus Specific Factors. In: Shahid I, Jabeen Q, authors. *Hepatitis C Virus-Host Interactions and Therapeutics: Current Insights and Future Perspectives.* © 2023, Bentham Books. p. 1-25.
76. Shen, 2016. Shen J, Serby M, Reed A, Lee AJ, Zhang X, Marsh K, Khatri A, Menon R, Kavetskaia O, Fischer V. Metabolism and Disposition of the Hepatitis C Protease Inhibitor Paritaprevir in Humans. *Drug Metab Dispos* 2016; 44 (8): 1164-73.
77. Smith, 2014. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59: 318-27.
78. Thomas, 2000. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnot J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000 Jul 26;284(4):450-6.
79. Thomas, 2005. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2005 Aug;9(3):383-98, vi.
80. Walker, 2015. Walker A, Skibbe K, Steinmann E, Pfaender S, Kuntzen T, Megger DA, Groten S, Sitek B, Lauer GM, Kim AY, Pietschmann T, Allen TM, Timm J. Distinct Escape Pathway by Hepatitis C Virus Genotype 1a from a Dominant CD8+ T Cell Response by Selection of Altered Epitope Processing. *J Virol.* 2015 Oct 7;90(1):33-42.
81. Yeh, 2015. Yeh WW, Feng HP, Dunnington KM, *et al.* No Clinically Meaningful Pharmacokinetic Interactions Between HCV Inhibitors Grazoprevir/Elbasvir With Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Prednisone, But Cyclosporine Increases Grazoprevir/Elbasvir Exposures in Healthy Subjects. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston, MA Nov 13-17 2015. Disponible en: https://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_185.htm
82. Yeung, 2001. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology.* 2001 Aug;34(2):223-9.
83. Zha, 2015. Zha J, Badri P, Hu B, *et al.* Effect of food on bioavailability of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/r) coformulated tablets in healthy Japanese subjects [abstract no. 25]. In: 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy 2015.