



**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
GRADO EN FARMACIA**

**VIRUS DE LA HEPATITIS C Y  
FÁRMACOS PARA SU  
TRATAMIENTO**

Autor: Virginia Auñón Crespo

Tutor: Ana María Pedregosa Pérez

Curso: 2015-2016

## AUTORIZACIÓN E INFORME PARA LA DEFENSA PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

D<sup>a</sup> Ana María Pedregosa Pérez

Profesora del Departamento de Biomedicina y Biotecnología

como tutora del Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de

D<sup>a</sup> Virginia Auñón creso

Titulado: Virus de la Hepatitis C y fármacos para su tratamiento.

INFORMA: Que ha sido realizado y redactado por la mencionada alumna Virginia Auñón Crespo bajo mi dirección alcanzando los objetivos de aprendizaje y las competencias transversales previstas en la guía docente de la asignatura (artículo 10 de la presente Normativa).

Con esta fecha considero APTO el mencionado trabajo, y autorizo a su presentación en defensa pública.

Alcalá de Henares.....de ..... de 20....

Fdo.:

# ÍNDICE

<b>1. Resumen y palabras clave .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>3. Objetivo.....</b>	<b>1</b>
<b>4. Materiales y métodos.....</b>	<b>2</b>
<b>5. Virus de la hepatitis C</b>	
<b>5.1 Clasificación.....</b>	<b>2</b>
<b>5.2 Estructura.....</b>	<b>2</b>
<b>5.3 Ciclo multiplicativo.....</b>	<b>4</b>
<b>6. Hepatitis producida por el virus de la hepatitis C</b>	
<b>6.1 Epidemiología.....</b>	<b>5</b>
<b>6.2 Transmisión.....</b>	<b>6</b>
<b>6.3 Evolución clínica.....</b>	<b>6</b>
<b>6.4 Variabilidad genética.....</b>	<b>7</b>
<b>6.5 Diagnóstico.....</b>	<b>8</b>
<b>6.6 Control: medicamentos.....</b>	<b>10</b>
<b>6.6.1 Tratamiento inicial: Interferón alfa y ribavirina.....</b>	<b>10</b>
<b>6.6.2 Exviera®.....</b>	<b>12</b>
<b>6.6.3 Viekirax®.....</b>	<b>14</b>
<b>6.6.4 Harvoni®.....</b>	<b>16</b>
<b>6.6.5 Daklinza®.....</b>	<b>18</b>
<b>6.6.6 Sovaldi®.....</b>	<b>21</b>
<b>6.6.7 Nuevos medicamentos.....</b>	<b>23</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>23</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>24</b>

## **1. RESUMEN**

El virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública a nivel mundial, debido a que puede producir una hepatitis crónica que puede evolucionar a cirrosis o a cáncer de hígado. En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de las características del virus, su ciclo de multiplicación, patología, métodos de diagnóstico y tratamientos que existen para su control.

**Palabras clave:** Virus de la hepatitis C, cirrosis, hepatocarcinoma, tratamiento VHC.

## **ABSTRACT**

The hepatitis C virus (HCV) is a public health problem worldwide, because it can cause chronic hepatitis that can progress to cirrhosis or liver cancer. This paper has conducted a literature review of the characteristics of the virus, multiplication cycle, pathology, diagnostic methods and treatments available for control.

**Keywords:** Hepatitis C, cirrhosis, liver cancer, HCV treatment.

## **2. INTRODUCCIÓN**

La infección por el virus de la hepatitis C es uno de los principales problemas de salud que afectan a Europa y especialmente a países mediterráneos, como es el caso de España, cuya prevalencia de infección es del 1,5%. La infección, una vez que se cronifica, es la principal causa de trasplante hepático así como la responsable de unas 4000 muertes al año en España (1,6).

El tratamiento de la infección por el VHC se ha basado en el uso de interferón (IFN) y Ribavirina (RBV), pero los numerosos y peligrosos efectos adversos que causaban en los pacientes infectados han obligado al desarrollo de nuevos medicamentos frente a este virus (2). Los fármacos que se están usando actualmente para el tratamiento de la hepatitis C se prescriben en función del genotipo del paciente y se agrupan en diferentes clases dependiendo de la diana dónde actúen. Pueden ser: inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores de NS5A e inhibidores de la ARN polimerasa NS5B (3).

## **3. OBJETIVO**

Realizar una revisión bibliográfica del VHC, atendiendo especialmente a los tratamientos disponibles para el control de este virus.

#### **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva tanto en bases de datos científicas, como en libros e internet.

Las bases de datos usadas han sido: Web of Science, Scopus, PubMed. Los resultados obtenidos en cada búsqueda fueron ordenados según su relevancia filtrando la búsqueda por artículos de no más de 5 años de antigüedad. Además, se priorizó la búsqueda de artículos en base al número de veces que éstos habían sido citados. En ellas se buscaron cuales eran los tratamientos que se utilizaban para el control del VHC inicialmente y cuáles eran sus efectos adversos más frecuentes. También se encontró información sobre los diferentes genotipos del virus que existen.

Se consultaron dos libros: “Biología Molecular e Ingeniería Genética” y “Microbiología Médica” para obtener datos sobre la epidemiología y las técnicas de detección del VHC.

Se consultaron varias páginas webs, entre ellas la página web de la Agencia Europea del medicamento ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) y dentro de ésta, consultamos las fichas técnicas de los diferentes fármacos. También se consultó la página web de la OMS (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>) para conocer las diferentes vías de transmisión del VHC y la página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, dónde buscamos los informes de posicionamiento de cada fármaco.

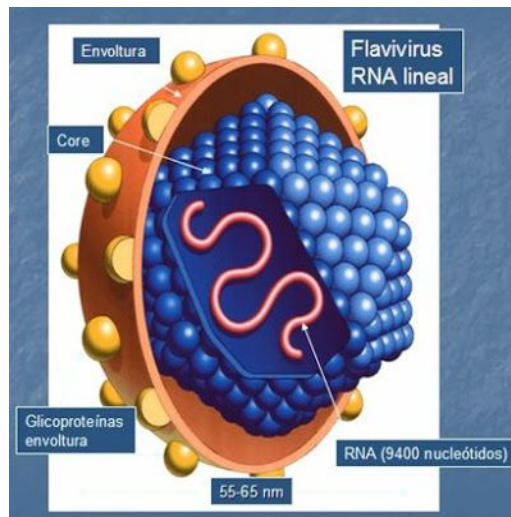
#### **5. VIRUS DE LA HEPATITIS C**

##### **5.1. CLASIFICACIÓN**

El virus responsable de la hepatitis C pertenece a la familia *Flaviridae*, género *Hepacivirus* y a la especie *Virus hepatitis C* (4).

##### **5.2. ESTRUCTURA**

El VHC es de tamaño pequeño (55-65nm) y presenta envoltura. Tiene una cápside icosaédrica en cuyo interior se encuentra el genoma, una molécula de ARN de cadena sencilla, lineal y con polaridad positiva, es decir, el genoma actúa directamente como ARN mensajero (5) (Figura 1).



**Figura 1. Estructura del virus de la hepatitis C.**

El VHC está formado por varias proteínas (5):

- **Proteína core (proteína C).** Se demostró la existencia de interacciones homotípicas, multimerización de la cápside e interacción de ésta con las proteínas E1 y E2. Por tanto, se confirma su actividad en la formación de la nucleocápside del virus.
- **Proteínas E1 y E2.** Proteínas de la envoltura lipídica (proteínas transmembrana, tipo I). Forman un heterodímero unido no covalentemente que se localiza predominantemente en el retículo endoplásmico. E2 es conocida como E2/NS1 y tiene dos regiones hipervariables las cuales modulan su unión al receptor celular de entrada del virus a través de interacciones moleculares.
- **Proteína P7.** Se trata de una proteína intrínseca transmembrana. Posiblemente interviene en la liberación de las partículas virales.
- **Proteínas no estructurales.** Presentan funciones enzimáticas; comprenden una polimerasa, una helicasa y dos proteasas.
  - **NS2:** esta proteína es producida por autoproteólisis entre NS2 y NS3. Su función biológica no está clara.
  - **NS3:** posee dos actividades enzimáticas: serin proteasa y actividad helicasa-nucleósido trifosfatasa y está involucrada en la replicación y posiblemente en la traducción del genoma viral.
  - **NS4A:** péptido hidrofóbico pequeño con tres dominios distintos. El dominio central forma un complejo estable con la proteína NS3 para el eficiente procesamiento de las proteínas no estructurales. El dominio C-terminal podría intervenir en la replicación del ARN.

- **NS4B:** proteína integral de membrana que se asocia al retículo endoplasmático. Éste polipéptido posiblemente modula la función de NS5B y participa en la replicación del genoma vírico.
- **NS5A:** proteína no estructural que se asocia con la región terminal del genoma viral y que parece participar en la replicación viral.
- **NS5B:** se trata de una ARN polimerasa ARN dependiente que es clave en la replicación del genoma viral.

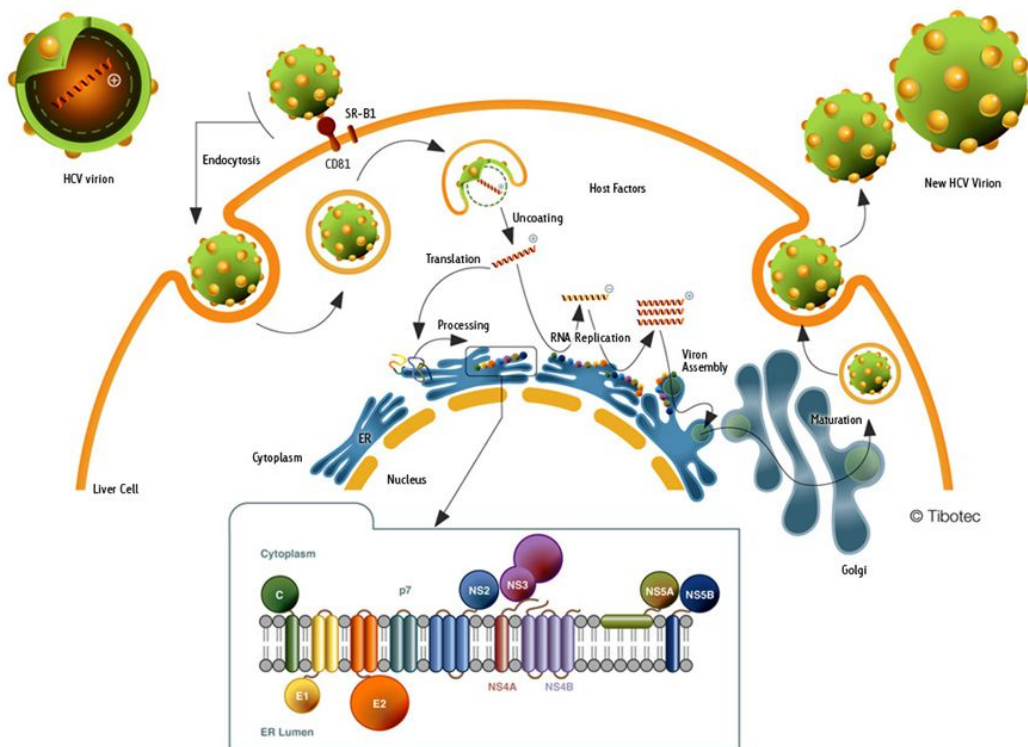
### 5.3. CICLO MULTIPLICATIVO

El VHC entra en la célula (hepatocito) mediante endocitosis, al unirse sus glicoproteínas de la envuelta con proteínas de membrana de la célula que actúan como receptores. Entre estas proteínas se encuentran: el receptor de LDL, el receptor de Scavenger de clase B tipo I, la molécula de adhesión intercelular 3 no integrina específica de células dendríticas y la tetraspanina (CD81) (7). Una vez en el citoplasma, se produce la liberación del genoma. Éste se traduce para generar una única proteína. A continuación, esta poliproteína es procesada por medio de proteasas tanto celulares como virales dando lugar a proteínas maduras (estructurales y no estructurales).

Las proteínas no estructurales reclutan el genoma viral a un complejo de replicación donde la ARN polimerasa NS5B produce un filamento negativo de RNA intermedio, denominado antígenoma. Éste sirve de molde para la producción de nuevos genomas virales de cadena positiva.

La liberación de los viriones se produce por una ruta de secreción mediada por el aparato de Golgi y finalmente éstos son exportados al exterior celular por exocitosis. Ahora pueden infectar a otras células (Figura 2).

El virus se replica principalmente en los hepatocitos del hígado, donde se estima que, por cada infección celular, se producen unos cincuenta viriones (partículas virales). También se puede replicar en células mononucleares y en sangre periférica, lo que es responsable del gran número de trastornos inmunológicos que padecen los pacientes crónicos infectados por el VHC (6,7).



**Figura 2. Ciclo multiplicativo del virus de la hepatitis C.**

## **6. HEPATITIS PRODUCIDA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

### **6.1. EPIDEMIOLOGÍA**

El virus de la hepatitis C, una vez descubierto, fue clonado por Choo y colaboradores en el año 1989. Este virus constituye en la actualidad una de las principales causas de hepatitis crónica en los países desarrollados. La infección por VHC tiene tendencia a la cronificación, haciendo que esta enfermedad sea una causa importante de morbilidad y mortalidad. La infección por este virus es un problema sanitario a escala mundial que afecta a más de 170 millones de personas. La prevalencia del VHC en la población varía considerablemente, de manera que, en general, en los países industrializados es de un 1-2%, siendo el virus más frecuente en el sur de Italia, España, Europa central, Japón y algunas partes de Oriente Medio.

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, en todo el mundo hay entre 130 y 150 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C. De éstas aproximadamente 500.000 personas mueren anualmente por enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C (8, 9, 11).

En España, la hepatitis C tiene una alta prevalencia. El porcentaje de infección por el VHC oscila entre un 1 y el 2,6%, dependiendo del área geográfica y se estima que puede haber hasta 800000 personas infectadas en nuestro país. La incidencia de la infección por este virus varía en función del sexo y la edad,



siendo mayor en hombres y en personas comprendidas entre los 45 y los 65 años (7).

## **6.2. TRANSMISION**

El virus de la hepatitis C se transmite principalmente por dos vías: sexual y sanguínea (aunque más por ésta última). Generalmente, la forma de contraer el VHC se asocia con las siguientes situaciones:

- Al consumir drogas inyectables, mediante el uso compartido de material de inyección (supone un 60% de los contagios).
- El VHC se puede transmitir también por vía sexual (un 15% de los casos).
- A través de productos sanguíneos no analizados previamente a su uso (un 10% de los casos).
- Oros: hemodiálisis, trabajadores de la salud, perinatal (un 5% de los casos).
- Causa desconocida (se estima en un 10%).

La hepatitis C no se transmite a través de la leche materna, los alimentos o el agua, ni por contacto ocasional, por ejemplo, abrazos, besos y comidas o bebidas compartidas con una persona infectada.

Cabe destacar que el 90% de los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que son consumidores de drogas por vía parenteral están infectados por el VHC.

La elevada incidencia de infecciones crónicas asintomáticas favorece la diseminación del virus entre la población. Por ello, se han desarrollado técnicas de cribado para disminuir al menos las infecciones por este virus a través de transfusiones de sangre y trasplantes de órganos ( 8, 11, 13).

## **6.3. EVOLUCIÓN CLÍNICA**

La capacidad del VHC para vivir asociado a las células y evitar la muerte celular favorece una infección persistente y provoca una hepatopatía importante.

La respuesta inmunitaria, principalmente la celular, es la responsable de la curación de la infección pero también es causante de la aparición de lesiones tisulares en el hígado. Además, la infección crónica puede reducir la concentración de linfocitos T CD8 citotóxicos (encargados de las funciones efectoras de la inmunidad celular) lo que impide la resolución completa de la infección.

El virus de la hepatitis C provoca tres tipos de enfermedades:

- **Hepatitis aguda:** un 15% de los casos se recuperan y curan.
- **Hepatitis crónica:** la infección persiste pudiendo dar lugar a enfermedad en una fase más tardía en un 70% de los pacientes.
- **Cirrosis:** puede producirse una progresión rápida a cirrosis en un 15% de los casos.

Una vez que la persona se contagia por el virus, la viremia en sangre se mantiene durante 4 y 6 meses en aquellas con infección aguda y más de 10 años en personas con infección persistente.

En la forma aguda, la infección se parece a la producida por los virus de la hepatitis A y B, con síntomas como fiebre, malestar y anorexia seguido de náuseas, vómitos, malestar intestinal y escalofríos, aunque se manifiestan de manera más leve que en éstos otros. Poco después, aparece ictericia (síntoma típico de las hepatitis) debida a la lesión hepática. Lo más frecuente es que en el 70% de los casos, la enfermedad inicial sea asintomática y después progrese una enfermedad persistente.

La enfermedad crónica normalmente evoluciona a hepatitis activa crónica en el plazo de 10 a 15 años y a cirrosis en un 20% de los casos crónicos e insuficiencia hepática un 20% de los casos con cirrosis a los 20 años. En el 5% de los pacientes con infección crónica se desarrolla carcinoma hepatocelular.

Se debe tener en cuenta que el daño hepático se ve exacerbado por el alcohol, ciertos fármacos y la infección simultánea por otros virus de la hepatitis causantes de cirrosis (8).

#### **6.4. VARIABILIDAD GENÉTICA**

La variabilidad genética del VHC se debe a que éste virus tienen una alta capacidad para mutar puesto que la ARN polimerasa no tiene actividad correctora y además presenta una tasa de error muy alta. Estos dos hechos conllevan que durante la replicación se originen gran heterogeneidad de virus mutantes.

Actualmente se reconoce la existencia de seis principales grupos genéticos del VHC, denominados “clados” (según el informe VIII del Comité Internacional para la Taxonomía del Virus), con varios subtipos dentro de cada clado (más

de 200 en total). Los principales grupos genéticos se diferencian entre sí por la secuencia de nucleótidos (hasta el 30%).

Los distintos genotipos presentan diferencias de distribución entre distintas áreas geográficas (Figura 3) siendo el más común en España el genotipo 1b, excepto en personas consumidoras de drogas parenterales cuyo genotipo principal es el 3a.

La gran variabilidad genética de este virus supone problemas a la hora de elegir el fármaco con el que tratar al paciente, puesto que la eficacia de los antivíricos varía en función del genotipo. Esta variabilidad también plantea problemas de resistencias a los fármacos. Por último, conlleva que sea muy difícil la producción de una vacuna para prevenir la infección (10).

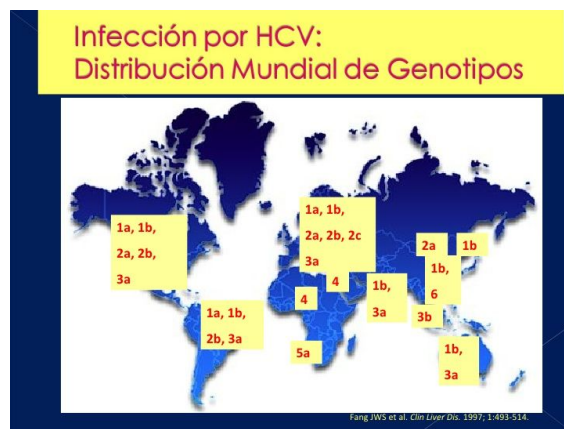


Figura 3. Distribución mundial genotipos VHC.

## 6.5. DIAGNOSTICO

El diagnóstico y detección de la infección por el VHC se puede llevar a cabo principalmente de dos maneras (8):

- Identificación de los anticuerpos anti-VHC por la técnica de ELISA (ELISA indirecto); constituye el método para detección inicial de la infección.
- Detección del ARN genómico mediante RT-PCR; es el método de referencia para la confirmación del diagnóstico de la infección.

A continuación se explica cómo se realizan ambas pruebas.

### ELISA INDIRECTO

Técnica eficaz cuando queremos reconocer anticuerpos; en este caso, los anticuerpos anti-VHC (Figura 4). La detección tiene mayor sensibilidad por presentar una amplificación de señal debida a la unión de dos o más anticuerpos secundarios por cada primario.

Se lleva a cabo en numerosas fases sólidas, habitualmente en microplacas de 96 pocillos de plástico tratado, para aumentar la capacidad de adsorción (en su superficie) de moléculas, y con fondos de pocillo ópticamente claros que

permitan realizar las medidas de densidad óptica en espectrofotómetros de lectura de placas que han recibido el nombre de lectores ELISA.

Ésta técnica consta de varias etapas:

1. **Unión del antígeno (Ag) a los pocillos:** los antígenos se fijan de manera sencilla a la superficie de plástico de los pocillos, ya que ésta tiene gran afinidad por las proteínas.
2. **Formación de inmunocomplejos:** a continuación añadimos una cantidad determinada de suero problema del paciente para que, en caso de que contenga anticuerpos frente a los antígenos del VHC, se unan a ellos. Para reconocer estos anticuerpos anti-VHC (anticuerpo primario), añadimos un anticuerpo secundario marcado con una enzima.

3. **Revelado de la reacción enzimática:** añadiremos un sustrato que al reaccionar con la enzima dará lugar a un producto coloreado. Mediremos la densidad óptica mediante espectrofotometría. En caso de que haya coloración, significa que había presencia de anticuerpos anti-VHC en el suero del paciente.



Figura 4. ELISA indirecto.

En cada etapa se realizan lavados para eliminar los antígenos o anticuerpos que no se hayan unido y evitar un falso positivo (12).

## RT-PCR

Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Se trata de una variante de la PCR pero, a diferencia de ésta, partimos de un ARN que previamente transformaremos con una retrotranscriptasa en un cADN que ya podemos amplificar para obtener las copias (Figura 5). Para ello, primero desnaturalizamos el cADN e iremos

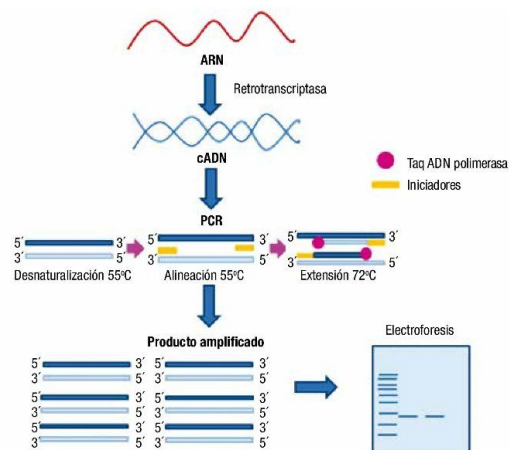


Figura 5. RT-PCR

añadiendo varios reactivos en orden a los tubos de PCR. Estos reactivos son, principalmente: el ADN molde (en este caso cADN), los 4 desoxirribonucleótidos-trifosfato (dNTP), dos cebadores o iniciadores (cada uno complementario a las dos cadenas de ADN y que serán los que permitan que la polimerasa inicie la reacción), ADN polimerasa o mezclas de ADN polimerasas, a una temperatura adecuada de 70°C. El proceso se lleva a cabo en un termociclador, que es el aparato que mantiene la temperatura necesaria en cada una de las etapas que conforman un ciclo. Para poder detectar las copias de ADN complementarias al ARN vírico (si las hay), usaremos electroforesis en gel de agarosa (si los fragmentos que queremos separar son grandes), de acrilamida (si son medianos) y, si son pequeños, electroforesis capilar (con fluorescencia) (12).

## **6.6. CONTROL: MEDICAMENTOS**

Como se ha detallado anteriormente, la alta variabilidad genética del VHC impide la posibilidad de generar una vacuna eficaz contra la infección. Por ello es importante concienciar a la población de la necesidad de aplicar medidas preventivas para evitar el contagio, relacionadas con las vías de transmisión, tales como: control de los productos sanguíneos y de órganos transfundidos, protección de barrera en las relaciones sexuales con infectados, evitar compartir jeringuillas... (11)

La variabilidad genética del VHC, además, dificulta la búsqueda de diferentes fármacos para poder tratar los distintos genotipos (10). La terapia disponible inicialmente era interferón alfa (normal o pegilado) junto con ribavirina, puesto que el interferón en monoterapia no es eficaz. A continuación se explica este tratamiento

### **6.6.1. TRATAMIENTO INICIAL: INTERFERÓN ALFA Y RIBAVIRINA**

El interferón alfa normal (alfa 2-a y alfa 2-b) se aplicaba por inyección 3 veces por semana durante unos 6 a 12 meses, interrumpiendo el tratamiento si a los tres meses no se normalizaban los niveles de transaminasas. Después se empezó a utilizar el interferón unido a polietilenglicol; en concreto, interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®) y pegilado alfa-2b (PegIntron®), con el fin de mejorar su solubilidad y disminuir la capacidad para ocasionar respuestas alérgicas y la frecuencia de administración sin pérdida de la eficacia (a

diferencia del interferón normal, el interferón pegilado se administra 1 vez por semana). El tratamiento con interferón daba lugar a numerosos efectos adversos como palpitaciones, dolor de pecho, hemorragias intensas, hematuria, alteraciones visuales, problemas al respirar... relacionados con la dosis, lo que obligaba a disminuir la misma (reduciendo la eficacia) e incluso, obligaba a la interrupción del tratamiento (3, 14).

Como se ha mencionado anteriormente, el interferón alfa en monoterapia no es eficaz, tenía que administrarse concomitantemente con ribavirina (Copegus®). No se conoce por completo el mecanismo de acción de ésta, pero parece inhibir selectivamente la síntesis del RNA viral en células huésped infectadas y aumentar la respuesta inmune mediada por citoquinas contra los virus. Se administra por vía oral, en dos tomas (mañana y noche) y coincidiendo con la ingesta de alimentos. Los comprimidos se deben de tomar enteros (sin partir ni triturar). Se prescribe por peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg).

El problema de seguridad principal de la ribavirina es la anemia hemolítica que ocurre dentro de las primeras semanas de tratamiento. Esta anemia podía terminar en un deterioro de la función cardíaca y/o empeoramiento de una enfermedad cardíaca preexistente. Además, en algunos pacientes se observó un incremento de los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta debido a la hemólisis (16).

Por todo ello, se han estudiado y desarrollado nuevos fármacos con mayor eficacia (hasta de un 90%), con muchos menos efectos adversos y menos graves que la terapia antigua y que son más específicos para los diferentes genotipos del VHC (3). Los antivíricos disponibles frente al VHC son (15):

- Inhibidores de la proteasa del VHC: simeprevir, paritaprevir, boceprevir, telaprevir.
- Inhibidores de la polimerasa del VHC: sofosbuvir, dasabuvir
- Inhibidores de la proteína NS5A del VHC: daclatasvir, ombitasvir y ledipasvir.

Se comercializan actualmente diversos medicamentos frente a la hepatitis C, que pueden contener uno o varios de los principios activos anteriormente citados. La prescripción de uno u otro la realiza el médico en base a diversos criterios, como pueden ser el genotipo del virus que infecta al paciente, el precio, el perfil de resistencias y de, alergias, entre otros. A continuación se

desarrollan los aspectos más importantes de los fármacos que se utilizan actualmente para el tratamiento de la hepatitis C. Todos ellos se emplean en combinación con otros medicamentos y están indicados para el tratamiento de la hepatitis C en adultos.

### **6.6.2. EXVIERA®**

Exviera 250mg comprimidos recubiertos con película.

#### **Composición y aspecto**

Se trata de un comprimido recubierto con película, de color beige, ovalado, con unas dimensiones de 14,0 mm x 8,0 mm y con un “AV2” grabado por un lado. Cada comprimido recubierto contiene 250 mg de dasabuvir (como sodio monohidrato).

#### **Mecanismo de acción**

Dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la ARN polimerasa dependiente del ARN del VHC, que es imprescindible para la replicación del genoma viral.

#### **Posología y asociaciones**

La dosis recomendada es de 1 comprimido de Exviera 2 veces al día (por la mañana y por la noche). No se debe administrar en monoterapia, siempre se combina con otros fármacos. A continuación se encuentran detallados los medicamentos recomendados para su administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada.

**Tabla 1. Medicamento(s) recomendado(s) para la administración concomitante y duración del tratamiento para la terapia combinada con Exviera en función de la población de pacientes.**

<b>Población de pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Duración</b>
Pacientes con genotipo 1b, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Exviera + viekirax	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, sin cirrosis	Exviera + Viekirax + Ribavirina*	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, con cirrosis compensada	Exviera + Viekirax + Ribavirina*	24 semanas

\*Nota: para aquellos pacientes con genotipo 1 de subtipo desconocido o genotipo 1 mixto, seguir las recomendaciones para pacientes con genotipo 1a.

No es necesario ajustar la dosis ni en pacientes de edad avanzada, ni en casos de insuficiencia renal o insuficiencia hepática. No administrar Exviera en población pediátrica porque no se ha establecido los perfiles de seguridad y eficacia de dicho fármaco en esta población.

### **Contraindicaciones e interacciones**

No se debe tomar Exviera en caso de tener hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en este medicamento como es la lactosa (no lo deben tomar pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa). Tampoco tomar con medicamentos que contengan etinilestradiol.

La administración concomitante de Exviera con inductores enzimáticos potentes o moderados puede causar un descenso considerable de las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y reducir su efecto terapéutico. Pertenecen a este grupo de fármacos: Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina, etravirina, enzalutamida, mitotane, rifampicina y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Un inhibidor potente de CYP2C8 es el Gemfibrozilo cuya administración junto con Exviera está contraindicada porque éste aumenta las concentraciones plasmáticas de dasabuvir.

### **Aspectos a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento**

En primer lugar se debe conocer los medicamentos que no deben de tomarse de manera concomitante a Exviera y si es preciso, ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento de algunos fármacos, si es posible.

Los comprimidos deben tomarse enteros y no se debe olvidar ninguna toma. En caso de olvido, se debe de tomar la dosis prescrita en un plazo de 6 horas. Si ha pasado más tiempo, no se debe tomar la dosis omitida y se debe reanudar la toma a la hora habitual prevista. No debe tomarse una dosis doble para compensar un olvido.

No se recomienda el uso de Exviera durante el embarazo como medida de precaución (aunque en estudios con animales no se demostraron efectos perjudiciales en términos de toxicidad para la reproducción). En cuanto a la lactancia, los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de dasabuvir y de sus metabolitos en la leche; por tanto, durante la lactancia tampoco puede administrarse dasabuvir.

Cuando Exviera se utilice en combinación con ribavirina, las mujeres en edad fértil o sus parejas de sexo masculino deberán usar un método anticonceptivo



durante el tratamiento y durante 6 meses después del mismo, por el efecto embriocida y/o teratogénico de la ribavirina.

### **Efectos adversos más frecuentes**

Pacientes en tratamiento con este fármaco pueden padecer trastornos de la sangre como la anemia (se deberá vigilar con el médico de cabecera para determinar los niveles de glóbulos rojos), insomnio, debilidad, fatiga, náuseas y prurito (17).

### **6.6.3. VIEKIRAX®**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película.

### **Composición y aspecto**

Se trata de un comprimido recubierto con película de color rosa, ovalado, biconvexo, con unas dimensiones de 18,8 mm x 10,0 mm, con "AV1" grabado por un lado. Cada comprimido contiene 12,5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir y 50 mg de ritonavir.

### **Mecanismo de acción**

Viekirax combina tres antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción y perfiles de resistencia no superponibles cuya finalidad es lograr que el VHC deje de multiplicarse y de infectar nuevas células, eliminando así el virus de la sangre:

Ritonavir: carece de actividad contra el VHC. Es un inhibidor de CYP3A4 que aumenta la exposición sistémica del sustrato de CYP3A4, paritaprevir.

Ombitasvir: es un inhibidor de la NS5A del VHC, que es esencial para la replicación viral.

Paritaprevir: inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, que es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada e imprescindible para la replicación viral.

### **Posología y asociaciones**

La dosis recomendada de Viekirax es de 2 comprimidos una vez al día, acompañados de alimentos.

A continuación se detalla la población de pacientes a la que va destinada Viekirax, cuales son los fármacos recomendados para su administración concomitante y la duración del tratamiento.

**Tabla 2. Medicamento(s) recomendado(s) para la administración concomitante y duración del tratamiento con Viekirax en función de la población de pacientes.**

Población de pacientes	Tratamiento	Duración
Pacientes con genotipo 1b, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Viekirax+ dasabuvir	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, sin cirrosis	Viekirax+dasabuvir+ribavirina*	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, con cirrosis compensada	Viekirax+dasabuvir+ribavirina*	24 semanas
Pacientes con genotipo 4, sin cirrosis	Viekirax+ribavirina	12 semanas
Pacientes con genotipo 4, con cirrosis compensada	Viekirax+ribavirina	24 Semanas

\*Nota: Para aquellos pacientes con genotipo 1 de subtipo desconocido o genotipo 1mixto, seguir las recomendaciones para pacientes con genotipo 1a.

No se debe ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, ni en función de sexo y peso corporal, ni en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es preciso ajuste de dosis, pero no se debe administrar Viekirax a pacientes con insuficiencia hepática grave. En cuanto a la población pediátrica, no se ha establecido el perfil farmacocinético de dicho fármaco.

### **Contraindicaciones e interacciones**

No debe tomarse Viekirax si se tiene hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. También está contraindicado junto con medicamentos que contengan etinilestradiol.

Viekirax interacciona con un gran número de fármacos; por lo tanto, bajo ningún concepto deben de ser consumidos durante el tratamiento con Viekirax porque podrían dar lugar a efectos graves o potencialmente mortales (18).

### **Aspectos a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento**

En primer lugar se debe asegurar el paciente que no toma ninguno de los medicamentos contraindicados (18) puesto que puede conllevar a efectos graves y potencialmente mortales.

Es importante que el paciente no olvide tomar ninguna dosis; en caso de olvido, debe tomarse el medicamento en un plazo de 12 horas. Si ha pasado más tiempo de la hora habitual de la toma de Viekirax, no debe tomar la dosis omitida y debe reanudar a la hora habitual prevista. No se debe tomar nunca doble dosis para compensar el olvido.

Viekirax no debe utilizarse durante el embarazo o lactancia. Cuando se use en combinación con ribavirina, tanto la mujer como el hombre deben de adoptar medios anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al mismo para evitar el embarazo. Tampoco puede darse el pecho durante el tratamiento con Viekirax porque se desconoce si el fármaco puede pasar a la leche materna.

#### **Efectos adversos más frecuentes**

En cuanto a los efectos adversos, los más descritos son trastornos de sangre (anemia), debilidad, fatiga náuseas y prurito (18).

#### **6.6.4. HARVONI®**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimidos recubiertos con película.

#### **Composición y aspecto**

Se trata de un comprimido recubierto con película de color anaranjado y forma de rombo, con unas dimensiones de 19 mm x 10 mm y con “GSI” grabado por un lado y “7985” por el otro. Cada comprimido contiene 90 mg de ledipasvir y 40 mg de sofosbuvir.

#### **Indicaciones terapéuticas**

Harvoni está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos con genotipos 1, 3, 4, 5 o 6. Para ciertos subgrupos es recomendable la administración concomitante de ribavirina. A continuación se detalla en un cuadro resumen los genotipos y la duración recomendada del tratamiento Harvoni y uso recomendado de ribavirina.

**Tabla 3. Duración recomendada del tratamiento para Harvoni y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante para ciertos subgrupos.**

Población de pacientes*	Tratamiento y duración
<i>Pacientes con HCC de genotipo 1, 4, 5 o 6</i>	
Pacientes sin cirrosis	Harvoni durante 12 semanas.
Pacientes con cirrosis compensada	Harvoni + ribavirina 12 semanas Harvoni (sin ribavirina) 24 semanas
Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada	Harvoni + ribavirina 12 semanas
Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante	Harvoni + ribavirina 12 semanas
<i>Pacientes con HCC de genotipo 3</i>	
Pacientes con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior	Harvoni + ribavirina 24 semanas

\*incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

### **Mecanismo de acción**

Ledipasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN como para el ensamblaje de los viriones del VHC.

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Se trata de un profármaco que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina y que es farmacológicamente activo. Es incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena.

### **Posología y asociaciones**

La dosis recomendada de Harvoni es de un comprimido una vez al día acompañado o no de ribavirina, con o sin alimentos.

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática. En la población pediátrica (niños y menores de 18 años) no se ha determinado la seguridad y eficacia de Harvoni.

Si la dosis inicial de ribavirina no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina (20).

### **Contraindicaciones e interacciones**

No se debe consumir Harvoni si se tiene hipersensibilidad a alguno de sus componentes o al excipiente lactosa.

Harvoni puede interactuar con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), Rosuvastatina, Pravastatina, antibióticos para tratar infecciones (rifampicina, rifapentina, rifabutina), antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina), simeprevir, tipranavir, tenofovir, digoxina y dabigatrán, por tanto, no debe tomarse Harvoni en caso de que el paciente esté tomando o vaya a tomar alguno de los fármacos descritos anteriormente.

### **Aspectos a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento**

Es importante no olvidar tomar ninguna dosis, pero en caso de olvido, si no han pasado más de 18 horas, debe tomarse la dosis continuando con la pauta habitual. En caso de que haya pasado más tiempo, no tomar el comprimido porque existe riesgo de sobredosificación. El comprimido debe tomarse entero.

Se desconocen los efectos de Harvoni durante el embarazo, por lo que tanto la mujer como su pareja deben utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a éste con el fin de evitar el embarazo. No se debe dar el pecho al bebé durante el tratamiento.

Si el paciente toma antiácidos debe separarlos de la administración de Harvoni al menos 4 horas. En caso de que usara un protector gástrico (omeprazol...), debe tomarlo al mismo tiempo que Harvoni, nunca antes de éste porque puede dificultar la absorción de éste último.

### **Efectos adversos más frecuentes**

Los efectos adversos más descritos de Harvoni son dolor de cabeza y cansancio (19).

#### **6.6.5. DAKLINZA®**

Daklinza 30 mg comprimidos recubiertos con película

### **Composición y aspecto**

Comprimido recubierto con película, pentagonal, biconvexo, de color verde, con unas dimensiones de 7,2 mm x 7,0 mm, grabado con “BMS” por un lado y “213” por el otro. Cada comprimido contiene 30 mg de daclatasvir.

### **Mecanismo de acción**

Daclatasvir es un inhibidor de la proteína no estructural 5A (NS5A) la cual es esencial del complejo de replicación del VHC. Daclatasvir inhibe por consiguiente, tanto la replicación del ARN viral como el ensamblaje del virión.

### **Posología y asociaciones**

La dosis recomendada de Daklinza es de 60 mg una vez al día, por vía oral con o sin alimentos. Se debe administrar siempre en combinación con otros medicamentos. Los regímenes recomendados y la duración del tratamiento se detallan en la siguiente tabla.

**Tabla 4. Regímenes recomendados y duración del tratamiento para la terapia combinada de Daklinza.**

<b>Población de pacientes*</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Duración</b>
Pacientes con genotipo 1 o 4 sin cirrosis	Daklinza + sofosbuvir	12 semanas
Pacientes con genotipo 1 o 4 con cirrosis compensada	Daklinza + sofosbuvir	24 semanas
Pacientes con genotipo 3 sin cirrosis	Daklinza + sofosbuvir	12 semanas
Pacientes con genotipo 3 con cirrosis	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina	24 semanas
Pacientes con genotipo 4	Daklinza + PEG-Interferón alfa + ribavirina	24 semanas de daklinza en combinación con 14-48 semanas de PEG-Interferón alfa y ribavirina

\*incluye pacientes coinfectados con el VIH.

No se recomienda la modificación de la dosis de Daklinza para manejar las reacciones adversas. Si fuera necesario, interrumpir el tratamiento. No existen reglas virológicas de interrupción del mismo aplicables a la combinación de Daklinza con sofosbuvir. En cambio, sí que existen reglas para la interrupción del tratamiento en pacientes que reciben Daklinza en combinación con PEG-Interferón alfa y ribavirina (19).

No es necesario ajustar la dosis de Daklinza ni en pacientes mayores de 65 años, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, moderada o grave (no se ha estudiado en pacientes con cirrosis descompensada). En la población pediátrica no se ha establecido los perfiles de seguridad y eficacia.

### **Contraindicaciones e interacciones**

No debe administrarse Daklinza cuando exista hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tampoco debe administrarse junto con medicamentos que inducen fuertemente el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y el transportador de la glicoproteína P (gp-P) porque conduce a una pérdida de eficacia de Daklinza. Estos principios activos son entre otros: fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistémica y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Se debe de tener especial cuidado en pacientes que toman amiodarona (antiarrítmico). Se ha observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando Daklinza se utiliza junto con sofosbuvir y amiodarona. Por tanto, solo se mantendrá amiodarona en caso de que el paciente no tolere o estén contraindicados otros antiarrítmicos.

### **Aspectos a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento**

En primer lugar debe asegurarse tanto el paciente como el médico de que aquel no toma o va a tomar ninguno de los medicamentos anteriormente citados.

El comprimido deberá tomarse entero. Se debe tomar todas las dosis; en caso de olvido, tomar la dosis lo antes posible, si se recuerda dentro de las 20 horas siguientes de la hora habitual. Si pasa más tiempo, se debe omitir la dosis y tomar la siguiente en el momento adecuado.

Tanto la mujer en edad fértil como su pareja deberán utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante 5 semanas después de finalizarlo. En cuanto a la lactancia, se desconoce si Daklinza pasa a la leche materna; por tanto, se recomienda que no se dé el pecho durante el tratamiento.

### **Efectos adversos más frecuentes**

Cuando Daklinza se utiliza junto a sofosbuvir los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, cansancio, migrañas, mareos, insomnio, náuseas y dolor de articulaciones y músculos.

Si Daklinza se utiliza junto a sofosbuvir y ribavirina, los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, náuseas, cansancio, prurito, tos, anemia, mareos, migrañas, sofocos, sequedad de piel...

En caso de que Daklinza se utilice junto con PEG-Interferón alfa y ribavirina, los pacientes pueden sentir náuseas, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, tos... (20).

#### **6.6.6. SOVALDI®**

Sovaldi 400 mg comprimidos recubiertos con película.

#### **Composición y aspecto**

Comprimido recubierto con película de color amarillo y forma de cápsula, con unas dimensiones de 20mm x 9mm y con "GSI" grabado por un lado y "7977" por el otro. Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir.

#### **Mecanismo de acción**

Sofosbuvir es un inhibidor pangénotípico (1b, 2a, 3a, 4a) de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC que es esencial para la replicación viral.

#### **Posología y asociaciones**

La dosis recomendada es de un comprimido de 400mg, administrado por vía oral una vez al día y acompañado de alimentos. A continuación (Tabla 5) se indican los medicamentos recomendados para la administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con Sovaldi.

**Tabla 5. Medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y duración del tratamiento para la terapia combinada con Sovaldi.**

<b>Población de pacientes*</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Duración</b>
Pacientes con HCC de genotipo 1, 4, 5 ó 6	Sovaldi + ribavirina + PEG-Interferón alfa	12 semanas
	Sovaldi + ribavirina (cuando el paciente no tolera el PEG-interferón)	24 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 2	Sovaldi + ribavirina	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 3	Sovaldi + ribavirina + PEG-Interferón alfa	12 semanas
	Sovaldi + ribavirina	24 semanas
Pacientes con HCC en espera de trasplante hepático	Sovaldi + ribavirina	Hasta trasplante hepático

\*incluye pacientes coinfectados por el VIH.



En pacientes cuyo tratamiento sea sofosbuvir en combinación con PEG-Interferón y tenga efectos adversos por culpa de este fármaco, la dosis de PEG-Interferón debe reducirse o interrumpirse. En cambio, si el paciente está tratado con ribavirina y sufre un efecto adverso como consecuencia de éste, la dosis se modificará o se interrumpirá su administración hasta que la reacción adversa ceda o disminuya de gravedad. En cualquier caso, si los otros medicamentos utilizados en combinación con Sovaldi se suspenden, Sovaldi también debe suspenderse.

No es necesario ajustar la dosis ni en pacientes de edad avanzada, ni en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada (no se ha establecido la dosis de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que precisa hemodiálisis). Tampoco es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. En cuanto a la población pediátrica, no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de este fármaco.

### **Contraindicaciones e interacciones**

No se debe administrar Sovaldi cuando el paciente tenga hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

Tampoco se debe administrar junto con medicamentos que son potentes inductores de la glucoproteína P en el intestino (rifampicina, rifabutina, Hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) puesto que reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir pudiendo provocar la pérdida de eficacia de éste.

### **Aspectos a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento**

En primer lugar debe asegurarse tanto el médico como el paciente de que éste no consume o consumirá durante el tratamiento ninguno de los fármacos descritos anteriormente.

El comprimido debe tragarse entero. No debe olvidarse ninguna toma. En caso de olvido, si no han transcurrido 18 horas desde la hora normal, se debe tomar el comprimido. En caso de que haya pasado más tiempo, no debe tomarse la dosis olvidada y se tomará la siguiente en horario normal.

Aunque en los estudios con animales no se ha visto efectos perjudiciales en el feto durante el tratamiento con Sovaldi, se aconseja que no se tome este

medicamento durante el embarazo o que tanto la mujer como su pareja utilicen métodos anticonceptivos para evitar el mismo. Aunque tampoco se tienen datos de que Sovaldi pase a la leche materna, se recomienda que durante la lactancia no se tome el medicamento.

### **Efectos adversos más frecuentes**

Entre los efectos adversos más frecuentemente descritos que puede sufrir un paciente que toma Sovaldi están: fiebre, escalofríos, insomnio, diarrea, náuseas, vómitos, cefaleas, sensación de mareo, dolores musculares y de articulaciones, cansancio e irritabilidad, prurito en piel, pérdida de apetito, anemia, neutropenia, disminución del recuento de plaquetas en sangre y cambios hepáticos (21).

### **6.6.7 NUEVOS MEDICAMENTOS**

Además de los fármacos que se han explicado anteriormente, la AEMPS ha evaluado dos nuevos fármacos cuyas opiniones técnicas han sido positivas y cuya autorización y puesta en el mercado tendrá lugar dentro de algunos meses. Este es el caso de Eclupsa® y Zepatier®.

Eclupsa combina a dosis fija dos antivirales de acción directa, uno inhibidor de la ARN polimerasa NS5B del VHC (sofosbuvir) y otro que actúa sobre la proteína NS5A del VHC (velpatasvir). Ha demostrado tener alta eficacia contra todos los genotipos del VHC cuando se usa con o sin ribavirina incluyendo pacientes con cirrosis descompensada. Los efectos adversos observados durante el desarrollo del ensayo clínico fueron fatiga, cefalea y náuseas.

En cuanto a Zepatier combina a dosis fija dos antivirales de acción directa: elbasvir (inhibidor de la proteína NS5A del VHC) y grazoprevir (inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC). Ha demostrado tener alta eficacia contra los genotipos 1 y 4 del VHC cuando se usa con o sin ribavirina incluyendo a pacientes con cirrosis compensada y enfermedad renal grave. Los efectos adversos más comunes son los mismos que en el anterior caso (22).

## **7. CONCLUSIONES**

1.- El virus de la hepatitis C (VHC) constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial, ya que puede derivar a hepatitis crónica, pudiendo evolucionar a cirrosis o a cáncer de hígado.

2.- Se disponen de métodos de diagnóstico para detectar la infección por el VHC con el objetivo de comenzar lo antes posible un tratamiento efectivo y evitar que se agrave.

3.- Debido a la gran variabilidad del VHC, se presenta muy difícil la obtención de una vacuna para la prevención de la infección. Por ello es importante concienciar a la población de la necesidad de aplicar medidas preventivas para evitar el contagio.

4.- Se dispone de nuevos fármacos para el control del VHC, que son más eficaces y con menos efectos adversos que las terapias iniciales. La prescripción de uno u otro se realiza en base a diversos criterios, tales como el genotipo del virus que infecta al paciente, el precio, el perfil de resistencias y de, alergias, entre otros.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) y Exviera® (dasabuvir). Madrid; 2015 p. 1.
- (2) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir (Sovaldi®). Madrid; 2014 p. 1.
- (3) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daclatasvir (Daklinza®). Madrid; 2015 p. 1.
- (4) Díaz Ferrer J. Actualización en el tratamiento de la Hepatitis C [Internet]. 1st ed. Perú: Javier Díaz Ferrer; 2016 [Acceso 9 Noviembre 2015]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172012000400008](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172012000400008)
- (5) Triana Dopico J. Características genéticas y estructurales del virus de la Hepatitis C. (página 2) - Monografias.com [Internet]. Monografias.com. 2016 [Acceso 9 Noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos65/genetica-hepatitis-c/genetica-hepatitis-c2.shtml>
- (6) Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Mínguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. Am J Gastroenterol. 2009 Enero; 104(1): 57-63.
- (7) El virus de la Hepatitis C [Internet]. Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas. 2008 [Acceso 11 Diciembre 2015]. Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/virus-hepatitis-vhc/>
- (8) Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. Barcelona: Elsevier; 2014.p. 593-594.
- (9) Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Diciembre; 380: 2095-2128

- (10) Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42(4):962-973.
- (11) Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. Hepatitis C. 2015; Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
- (12) Luque Cabrera J, Herráez Sánchez A. *Biología Molecular e Ingeniería Genética*. Madrid: Elsevier; 2006.p. 188-189.
- (13) Trasmisión [Internet]. Amahc.org. 2016 [Acceso 14 Junio 2016]. Disponible en: <http://www.amahc.org/Trasmision.html>
- (14) EMA. Ficha técnica Pegasys [internet] c1995-2016 [Acceso 20 Mayo 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf)
- (15) Opciones de tratamiento para la hepatitis C [Internet]. Asscat-hepatitis.org. 2016 [Acceso 4 Junio 2016]. Disponible en: <http://asscat-hepatitis.org/tratamiento-hepatitis-c/opciones-tratamiento-para-hepatitis-c/>
- (16) EMA. Ficha técnica Copegus [Internet] c1995-2016 [Acceso 14 Junio 2016]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/65096/FichaTecnica\\_65096.html](http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/65096/FichaTecnica_65096.html)
- (17) EMA. Ficha técnica Exviera [internet] c1995-2016 [Acceso 4 Junio 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003837/WC500182233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf)
- (18) EMA. Ficha técnica Viekirax [internet] c1995-2016 [Acceso 5 Junio 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf)
- (19) EMA. Ficha técnica Harvoni [internet] c1995-2016 [Acceso 6 Junio 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf)
- (20) EMA. Ficha técnica Daklinza [internet] c1995-2016 [Acceso 7 Junio 2016]. 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)
- (21) EMA. Ficha técnica Sovaldi [internet] c1995-2016 [Acceso 8 Junio 2016]. 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)
- (22) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Madrid; 2016 p. 1-2.