

Revista Española

de

Sanidad Penitenciaria

Publicación Cuatrimestral de la
Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria
www.resp.es

S U M A R I O

1. Regímenes antivirales basados en sofosbuvir: presente y futuro en hepatitis C 6
2. Eficacia de los regímenes basados en Sofosbuvir durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes HCV Genotipo 1 9
3. Eficacia de los regímenes basados en Sofosbuvir durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes HCV Genotipo 3 14
4. Eficacia de los regímenes basados en Sofosbuvir durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes HCV Genotipo 2, 4-6 19
5. Ocho semanas de sofosbuvir/ledipasvir: de los ensayos a la práctica clínica 25
6. Farmacocinética, perfil de seguridad e interacciones de los regímenes basados en Sofosbuvir 31
7. Perfil de resistencias de los regímenes basados en Sofosbuvir e implicaciones en pacientes que han fallado a un AAD 38
8. Conclusiones 43



Vol. Especial (2018)

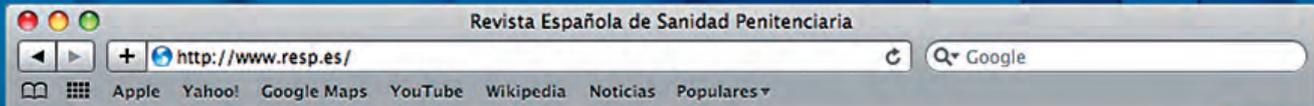


Indexada en MedLine

www.sesp.es

SESP
Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria





Revista Española de Sanidad Penitenciaria

Inicio Datos editoriales Política editorial Normas Publicación ENVÍO DE ORIGINALES Acerca de... Contacto SESP

Revista Española de Sanidad Penitenciaria

SUMARIO

Acceso directo al último número publicado

Volumen 20 / Número 1 / 2018

Sumario

Información importante para autores que ya han publicado en la RESP

Idioma / Language

- Español
- English

Navegar

- Autores
- Artículos
- Volúmenes

Números anteriores

- Volumen 19 / Num 3 / 2017
- Volumen 19 / Num 2 / 2017
- Volumen 19 / Num 1 / 2017
- Volumen 18 / Num 3 / 2016
- Volumen 18 / Num 2 / 2016
- Volumen 18 / Num 1 / 2016
- Volumen 17 / Num 3 / 2015
- Volumen 17 / Num 2 / 2015
- Volumen 17 / Num 1 / 2015

XI Congreso Nacional y XIX Jornadas de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria

RESP (Revista Española de Sanidad Penitenciaria)

La versión digital de la RESP incluye los contenidos publicados en su totalidad desde la revista (1998) hasta la actualidad.

Se presenta íntegramente en español e inglés, aunque han sido traducidos algunos artículos según el criterio de los autores.

La Revista Española de Sanidad Penitenciaria es una revista de acceso abierto que todo su contenido es accesible libremente sin cargos. Los usuarios están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir y utilizar los textos completos de los artículos de esta revista sin necesidad de permiso previo de acuerdo con la definición BOAI de open access. La reutilización de los contenidos de esta revista debe seguir los términos que diga la licencia Creative Commons SinObraDerivada 3.0 Unported License.

La Revista Española de Sanidad Penitenciaria no cobra tasas ni cuotas por la publicación de sus artículos.

INICIO ACERCA DE... REGISTRO BUSCAR ACTUAL ARCHIVOS

Inicio > Archivos > Vol 20, No 1 (2018)

Vol 20, No 1 (2018)

PDF PDF (ENGLISH)

Tabla de contenidos

Editorial
El estudio de contactos de las personas diagnosticadas de infecciones de transmisión sexual en el medio penitenciario
M Jané Checa, R Mansilla Loú

PDF PDF (ENGLISH)

Artículos Originales

Prevalencia y factores predictores de infección tuberculosa latente en un centro penitenciario de España
ME López de Golcoches-Salz, F Sternberg, J Portilla-Sogorb

Factores de riesgo asociados al consumo de drogas antes del ingreso a las penitenciarías del Perú
A Hernández-Vásquez, S Núñez, M Santero, L Grendas, B Huaréz, S Vilcarromero, M Casas-Benedezú, S Braun, S Cortés, D Rosselli

PDF PDF (ENGLISH)

Artículos Especiales

Disponibilidad y uso de recursos de asistencia sanitaria en prisión según el modelo de transferencia: estudio comparativo en España
A Bengoa, M Mateo-Abad, D Zulaika, I Vergara, JM Arroyo-Cobo

PDF PDF (ENGLISH)

La Sanidad Penitenciaria en Imágenes

Sanidad penitenciaria en imágenes: la protesta
EJ Vera-Remartínez, R Lázaro-Monge, S Rincón-Moreno

PDF PDF (ENGLISH)

Cartas al Director

Actividad física en prisión: ¿debe ser una intervención sanitaria de primera línea?
L Gómez Pastor, SD Bravo Cucci SD

Actividad física en prisión: ¿debe ser una intervención sanitaria de primera línea?
EJ Vera-Remartínez

PDF PDF (ENGLISH)

ISSN: 2013-6463

NUEVA VERSIÓN ELECTRÓNICA



Scientific Electronic Library Online
Ahora también disponible desde la Plataforma SciELO



http://www.resp.es



REVISTA ESPAÑOLA DE SANIDAD PENITENCIARIA

Publicación cuatrimestral de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP). Número Especial (2018)

■ EDITORES

Andrés Marco Mouriño
*Programa de Sanidad Penitenciaria
Institut Català de la Salut (Barcelona)*

Julio García Guerrero
Facultativo Sanidad Penitenciaria

■ CONSEJO EDITORIAL

José Miguel Antolín Mugarza
Servicio Médico Centro Penitenciario Ocaña I

Maribel Espinosa García
*Generalitat de Catalunya. Subdirecció General de programes de
Rehabilitació i Sanitat (Barcelona)*

Rafael A. Guerrero Moreno
*Generalitat de Catalunya.
Subdirecció General de programes de Rehabilitació i Sanitat (Barcelona)*

Vicente Martín Sánchez
Universidad de León (León)

Andrés Martínez Cordero
Servicio Médico Centro Penitenciario de Villabona (Oviedo)

Joan J. Paredes i Carbonell
Secció Promoció de la Salut, Centre de Salut Pública de València

Pablo Sáiz de la Hoya Zamácola
Servicio Médico Centro Penitenciario Alicante I

Montserrat Sánchez Roig
Servicio Médico Centro Penitenciario de Quatre Camins (Barcelona)

Enrique Vera Remartínez
Servicio Médico Centro Penitenciario de Castellón (Castellón)

■ TESORERO

Carlos Gallego Castellví
Servicio Médico Centro Penitenciario de Quatre Camins (Barcelona)

Revista Autorizada como Soporte Válido N° 50.07.98

■ OFICINA EDITORIAL

Talleres Editoriales Cometa, S.A.
Ctra. de Castellón, km 3,400
50013 Zaragoza
Teléfono: 976 41 62 88
E-mail: cometa@cometagrafica.com

■ EDITORES ASOCIADOS

Secretaría SESP
IRE Viajes, S.L.
Calle Balmes, 301, principal 2ª
08006 Barcelona (Spain)
Tel.: 93 238 74 55 – Fax: 93 238 45 79
E-mail: congresosbcn@ireviajes.es
www.ireviajes.es
Inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones
del Ministerio del Interior con el n.º de Protocolo 162.446

■ WEB

Redacción: revista@resp.es
Webmaster: webmaster@resp.es
Página Web: <http://www.resp.es>

■ IMPRIME

Talleres Editoriales Cometa, S.A.
Ctra. de Castellón, km 3,400
50013 Zaragoza

I.S.S.N.: 1575-0620

e-I.S.S.N.: 2013-6463

Depósito Legal: B 13513-2015

REVISTA INCLUIDA EN EL IME, EN EL ÍNDICE BIBLIOGRÁFICO ESPAÑOL EN CIENCIAS DE LA SALUD (IBECS), EN LA PLATAFORMA SCIELO (SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE) Y EN MEDLINE (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE)



Revista Española de Sanidad Penitenciaria by <http://www.resp.es/> is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported License. Creado a partir de la obra en www.resp.es. Permissions beyond the scope of this license may be available at <http://www.resp.es/>.

Las opiniones expuestas en los artículos no coinciden necesariamente con las del Consejo Editorial

■ CONSEJO ASESOR

- Dra. Dña. María José Aranda Carbonell
Equipo de Tratamiento CP Zuera (Zaragoza)
- Dra. Dña. Piedad Arazo Garcés
*Hospital Universitario Miguel Servet
Dto. Medicina Interna (Zaragoza)*
- Dr. D. Pedro Arias Bohigas
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
- Dr. D. Francisco Arnau Peiró
Hospital Provincial de Castellón
- Dr. D. Sergio Babudieri
Istituto Malattie Infettive, Università di Sassari (Sassari)
- Dr. D. Sergio A. Bautista Arredondo
Instituto Nacional de Salud Pública (Cuernavaca)
- Dr. D. José María Bayas Rodríguez
Hospital Clínico Dto. Medicina Interna (Barcelona)
- Dr. D. José Ramón Blanco Ramos
Hospital San Pedro-CIBIR. Área de Enfermedades Infecciosas (Logroño)
- Dr. D. Julio Bobes García
Universidad de Oviedo Dto. de Psiquiatría (Oviedo)
- Dra. Dña. Ángela Bolea Laguarda
*Dirección General de Atención al Paciente y
Relaciones Institucionales. Consejería de Sanidad (Madrid)*
- Dra. Dña. María Castellano Arroyo
Universidad de Granada Dto. Medicina Legal (Granada)
- Dr. D. Jesús Castilla Catalán
Universidad de Navarra Dto. Salud Pública (Pamplona)
- Dr. D. Joan Caylá Buqueras
Agencia de Salud Pública (Barcelona)
- Dr. D. Luis de la Fuente de Hoz
*Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA.
Plan Nacional sobre el SIDA (Madrid)*
- Dr. D. Ignacio de los Santos Gil
*Servicio de Medicina Interna-Infecciosas.
Hospital Universitario de la Princesa de Madrid*
- Dr. D. Francisco del Busto de Prado
Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo)
- Dra. Dña. Mercedes Díez Ruiz-Navarro
*Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA.
Plan Nacional sobre el SIDA (Madrid)*
- Dra. Dña. Kate Dolan
University of New South Wales (Sydney)
- Dr. D. Fernando Dronza Núñez
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramon y Cajal (Madrid)
- Dr. D. Sean Duggan
Centre for Mental Health Maya House (London)
- Dr. D. Carlos Fernández Merino
Escuela Andaluza de Salud Pública (Sevilla)
- Dr. D. José Carlos Fuertes Rocañin
Hospital Militar de Zaragoza. Dto. de Psiquiatría (Zaragoza)
- Dr. D. Laurent Getaz
Hôpitaux Universitaires de Genève (Genève)
- Dr. D. José Luis Graña Gómez
Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid
- Dr. D. Luis Guerra Romero
Programas Internacionales. ISCIII (Madrid)
- Dra. Dña. Natividad Izco Goñi
*Responsable del Registro de Mortalidad.
Consejería de Salud de la Comunidad de La Rioja*
- Dra. Dña. Sarah Larney
National Drug and Alcohol Research Centre (Sidney)
- Dr. D. Cecilio López Galíndez
Centro Nacional de Microbiología (Madrid)
- Dr. D. Aurelio Luna Maldonado
Facultad de Medicina Dto. Medicina Legal (Murcia)
- Dra. Dña. María Sol Luque Molina
*Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)*
- Dra. Dña. Begoña Martínez Jarreta
Facultad de Medicina Dto. Medicina Legal (Zaragoza)
- Dr. D. Santiago Moreno Guillén
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal (Madrid)
- Dr. D. Antonio Muro Álvarez
Universidad de Salamanca Dto. Microbiología (Salamanca)
- Dr. D. Enrique Ortega González
*Hospital General Universitario de Valencia.
Enfermedades Infecciosas (Valencia)*
- Dr. D. José Antonio Oteo Revuelta
Complejo Hospitalario San Millán-S. Pedro (Logroño)
- Dr. D. Enric Pedrol Clotet
Servei de Medicina Interna. Hospital de Santa Tecla (Tarragona)
- Dr. D. Antonio Pérez Urdániz
Universidad de Salamanca Dto. de Psiquiatría (Salamanca)
- Dr. D. Hernán Reyes
Comité Internacional de la Cruz Roja (Ginebra)
- Dra. Dña. Anna Rodés i Monegal
*Programa de Tb. Departament de Salut de la Generalitat
de Catalunya (Barcelona)*
- Dr. D. Vicente Rubio Larrosa
Hospital Provincial Dto. de Psiquiatría (Zaragoza)
- Dr. D. Jesús Sanz Sanz
Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital de la Princesa (Madrid)
- Dra. Dña. Dolores Serrat Moré
Facultad de Medicina Dto. Medicina Legal (Zaragoza)
- Dra. Dña. Anne Spaulding
Emory University (Atlanta)
- Dr. D. Omar Sued
*Responsable de VIH/SIDA
Organización Panamericana de la Salud (Washington)*
- Dr. D. Amalio Telenti Asensio
Institute of Microbiology. University of Lausanne
- Dr. D. Rafael Toro Flores
Unidad de Investigación. Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Madrid)
- Dr. D. Vicenç Tort Herrando
*Unitat Polivalent de Psiquiatria.
Sant Joan de Deu-Serveis de Salut Mental C.P. Quatre Camins*
- Dr. D. Joan Trujols Albet
Hospital de la Santa Cruz i San Pablo (Barcelona)
- Dr. D. Jordi Usó Blasco
Hospital General Dto. Medicina Interna (Castellón)
- Dr. D. Manuel Vaquero Abellán
Escuela Universitaria de Enfermería (Córdoba)
- Dr. D. Wenceslao Varona López
Hospital Royo Villanova Dto. Medicina Preventiva (Zaragoza)
- Dr. D. José Verdejo Ortes
Centro Nacional de Microbiología. ISCIII (Madrid)
- Dr. D. Enric Vicens i Pons
Sant Joan de Déu. Serveis de Salut Mental (Barcelona)
- Dr. D. José Amador Vicente Pérez
Servicio de Medicina Preventiva. Hospital de Móstoles (Madrid)
- Dr. D. Juan José Vilata Corell
Universitat de Valencia Dto. de Dermatología (Valencia)
- Dra. Dña. Mercedes Vinuesa Sebastián
Subdirectora Médica. Hospital de Móstoles (Madrid)

POLÍTICA EDITORIAL DE LA REVISTA ESPAÑOLA DE SANIDAD PENITENCIARIA

• Cobertura Temática

La Revista Española de Sanidad Penitenciaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria. Publicada por esta sociedad, tiene una periodicidad cuatrimestral y fue fundada en 1998. Esta revista acepta para su publicación trabajos de orientación básica, clínica o asistencial sobre cualquier aspecto de la salud de las personas que se encuentran internadas en prisión. Está dirigida a los profesionales sanitarios que atienden a los reclusos y tiene el objetivo de mejorar la calidad, organización y vertebración social de la Sanidad Penitenciaria. Las secciones de la revista son: 1- Editorial, 2- Artículos de investigación original (originales u originales breves según su extensión), 3- Revisiones bibliográficas, 4- Artículos Especiales, que engloban, tanto estudios sobre aspectos filosóficos como descripciones de metodología 5- Cartas al director.

El Consejo Editorial considera que en la actualidad, la Revista Española de Sanidad Penitenciaria, puede englobarse, a efectos de descripción temática para su indexación en el área de Salud Pública, ya que la epidemiología, la prevención, la detección de enfermedades y en definitiva la influencia de la Sanidad Penitenciaria en la comunidad, son temas nucleares para esta publicación. No obstante, en sus artículos están representados también temas en relación con las enfermedades transmisibles, la salud mental, la atención primaria, la medicina legal o la gestión.

• Proceso Editorial

La Revista Española de Sanidad Penitenciaria acusa recepción de los trabajos remitidos; éstos serán revisados por el Comité de Redacción, y habitualmente se envían a jueces externos.

Todos los manuscritos serán valorados por el Comité de Redacción de la revista. Se revisará que se ajustan a las normas de publicación. En caso contrario será devuelto a su autor para ser corregido en un plazo máximo de 20 días. Una vez comprobado que el trabajo cumple los requisitos formales, será enviado a evaluación externa para decidir la conveniencia o no de su publicación. Los trabajos que sean revisados y pudieran ser considerados para publicación previa modificación, deberán ser devueltos por los autores en el plazo de 30 días si se solicitan correcciones menores, y de 60 si las correcciones pedidas son mayores. Si hubiera que realizar algún cambio en la forma o fondo para ser aceptado, se le notificará al autor, sugiriéndoselo. Si se considera oportuno,

se pedirá al autor confirmación de los datos, por lo que éste debe conservar la documentación estadística pertinente, la identificación de los casos clínicos, etc., hasta su publicación. El Editor se reserva el derecho de contactar con la Comisión de Investigación de la institución donde se desarrolló el trabajo para requerir información sobre ciertos aspectos del mismo. La Revista Española de Sanidad Penitenciaria se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio, en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que de ello se derive el cambio de su contenido. Los trabajos se publicarán agrupados según criterios.

• Revisión por pares (Peer Review)

El Sistema de arbitraje empleado por la Revista Española de Sanidad Penitenciaria es externo, confidencial y anónimo (doble ciego). Son sometidos a revisión externa todos los artículos recibidos salvo las cartas al director y las editoriales. La selección de los revisores se realiza entre los profesionales del comité de Expertos que el Comité Editorial considera más apropiados por su perfil profesional. Se emplean dos revisores por artículo y en caso de juicios dispares se recurre a un tercer evaluador. Hay revisores metodológicos entre los miembros del Comité Editorial y revisores de estilo aportados por la empresa editorial.

Se harán públicas las guías e instrucciones que utilizan los revisores en el primer número de cada volumen, de igual manera, se hará público el formulario de evaluación que han de cumplimentar los revisores y las instrucciones que se cursan a los revisores sobre: competencias (aspectos específicos de los originales que deben evaluar o ignorar), responsabilidades (situaciones en las cuales el revisor debe recusarse o rehusar leer el trabajo, qué debe hacer con el original después de leerlo y preparar su informe o, si rehúsa preparar el informe; aviso de que el material que reciben es reservado; consideraciones de tipo ético y legal; compensaciones que la revista ofrece a los revisores por el tiempo, trabajo y gastos originados, etc...).

El manuscrito tras los informes de los evaluadores queda depositado hasta su publicación en las oficinas editoriales. Se notificarán a los autores los informes de evaluación, la decisión provisional sobre su trabajo a lo que hay posibilidad de réplica de los autores, por la misma vía que se hizo llegar el trabajo. La decisión definitiva se notificará dando cuenta de la aceptación/rechazo e instrucciones para la presentación de la versión definitiva.

No cabe recurso contra la decisión de rechazo ni devolución de los trabajos rechazados.

Influyen en la decisión sobre la aceptación y rechazo de los originales por parte de la Redacción de la revista los siguientes factores:

- Originalidad (totalmente original, confirmación valiosa, repetición y resultados conocidos).
- Actualidad y novedad.
- Relevancia en su doble vertiente de utilidad (aplicabilidad de los resultados para la resolución de problemas concretos) y significación (avance del conocimiento científico).
- Fiabilidad y validez científica, esto es, calidad metodológica contrastada.
- Presentación: buena redacción (claridad, brevedad, precisión), buena organización (coherencia lógica) y buena presentación material.

Asimismo, se contempla un cierto orden en la publicación de los trabajos, cabe señalar que la revista maneja criterios de prioridad editorial, que pueden estar vinculados al interés de los lectores, a la cantidad de artículos presentados y pendientes de publicación y al número de artículos sobre un mismo tema.

• Principios éticos de la investigación y publicación

La revista hará todos los esfuerzos necesarios para detectar y denunciar las prácticas deshonestas siguientes:

- Fabricación, falsificación u omisión de datos y plagio: La fabricación de resultados se produce cuando se presentan datos que no existen y que son inventados por sus autores; la falsificación cuando los datos son manipulados, modificados y cambiados por los autores a su capricho; y la omisión cuando los autores ocultan de forma deliberada un hecho o dato. El plagio se produce cuando un autor presenta como propias ideas, datos, resultados creados por otros. El plagio se puede presentar en distintos grados: copia directa de un texto sin entrecomillar y citar la fuente, modificación de algunas palabras del texto, paráfrasis y agradecimiento insuficiente.
- Publicación duplicada: Sólo se admitirá la publicación redundante en las condiciones que el ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) (<http://www.icmje.org/>) señala.
- Autoría: De igual forma se aceptan las condiciones que el ICMJE impone para ser considerado autor de un trabajo.
- Conflictos de interés: El ICMJE señala que los conflictos de intereses en la publicación de un manuscrito se producen cuando “cualquier participante en el proceso de publicación —autor, árbitro o miembro de la redacción de la revista—, tiene vínculos con actividades que puedan influir nocivamente en su capacidad de juzgar, independientemente de que esa posible influencia haya tenido lugar o no”. Las relaciones financieras con la industria (por ejemplo, empleo, consultorías, propiedad de acciones en empresas, honorarios, testimonios como experto), bien directas o bien a través de fami-

liares inmediatos, suelen considerarse las fuentes más importantes de conflicto e intereses. Sin embargo, también pueden darse conflictos de intereses por otras razones como relaciones personales, rivalidades académicas o vehemencia intelectual.

• Responsabilidades éticas

- Cuando se describen experimentos que se han realizado en seres humanos se debe indicar si los procedimientos seguidos se conformaban a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y a la Declaración de Helsinki de 1975 revisada en 1983. No se deben utilizar nombres, iniciales o números de hospital, sobre todo en las figuras. Cuando se describen experimentos en animales se debe indicar si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación internacional o una ley nacional reguladora del cuidado y la utilización de animales de laboratorio.
- Permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.
- La revista no acepta material previamente publicado. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones y de citar su procedencia correctamente. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

CONFLICTO DE INTERESES. La Revista espera que los autores declaren cualquier asociación comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo remitido.

AUTORÍA. En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o haber participado en alguna técnica no son, por sí mismos, criterios suficientes para figurar como autor. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado al artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo.
3. Haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

CONSENTIMIENTO INFORMADO. Los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtención de un consentimiento informado.

TRANSMISIÓN DE DERECHOS DE AUTOR. Se incluirá con el manuscrito el anexo a estas normas firmado por todos los autores.



REVISTA ESPAÑOLA DE SANIDAD PENITENCIARIA

Número Especial - 2018

SUMARIO

1. Regímenes antivirales basados en sofosbuvir: presente y futuro en hepatitis C.....	6
2. Eficacia de los regímenes basados en Sofosbuvir durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes HCV Genotipo 1	9
3. Eficacia de los regímenes basados en Sofosbuvir durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes HCV Genotipo 3	14
4. Eficacia de los regímenes basados en Sofosbuvir durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes HCV Genotipo 2, 4-6.....	19
5. Ocho semanas de sofosbuvir/ledipasvir: de los ensayos a la práctica clínica.....	25
6. Farmacocinética, perfil de seguridad e interacciones de los regímenes basados en Sofosbuvir	31
7. Perfil de resistencias de los regímenes basados en Sofosbuvir e implicaciones en pacientes que han fallado a un AAD	38
8. Conclusiones.....	43

CONTENTS

1. Sofosbuvir-based regimens: the present and future in hepatitis C treatment.....	6
2. Efficacy of 12-week-length, Sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 1 infected patients	9
3. Efficacy of 12-week-length, Sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 3 infected patients	14
4. Efficacy of 12-week-length, Sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 2, 4-6 infected patients.....	19
5. 8 weeks of SOF/LDV: from clinical trials to clinical practice.....	25
6. Pharmacokinetic, safety profile and DDI interactions of Sofosbuvir-based regimens	31
7. Drug resistance profile of Sofosbuvir-based regimens and clinical implications in whom prior DAA failed	38
8. Conclusions	43

Regímenes antivirales basados en sofosbuvir: presente y futuro en hepatitis C

Morano Amado LE

Unidad de Patología Infecciosa. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro Vigo



INTRODUCCIÓN

Se estima que el virus de la hepatitis C (VHC) infecta aproximadamente a 185 millones de personas, con una prevalencia global de un 2.8% (1). En Europa, su prevalencia es de alrededor del 1% (2). La tasa de cronicación de la infección es de un 80%, alrededor del 20% de los infectados desarrollarán a medio-largo plazo una cirrosis hepática, que se descompensará en el 18-22% de los pacientes en el plazo de 5 años (3). Por otra parte, el VHC tiene carácter oncogénico y entre el 1 y el 4% de los pacientes con cirrosis desarrollan anualmente un carcinoma hepatocelular (4).

La meta del tratamiento del VHC es la obtención de una respuesta viral sostenida (RVS) definida como un ARN del VHC indetectable en plasma 12 semanas después de la finalización del tratamiento (RVS12) (5). Hasta el año 2011 el tratamiento de esta infección se realizaba con interferón pegylado y ribavirina (Peg-IFN/RBV) administrados entre 24 a 48 semanas en función del genotipo y de la respuesta viral. El conocimiento del ciclo viral del VHC y la interacción del virus-huésped ha sido crucial para el desarrollo de nuevas moléculas conocidas como antivirales de acción directa (AADs), el genoma del VHC codifica 3 proteínas estructurales (NS3/4A, NS5A, y NS5B) y 7 proteínas no estructurales, las 3 proteínas estructurales son importantes para la replicación del virus,

por lo que representan una diana importante para la acción de estos fármacos (6).

El desarrollo de los AADs, se ha caracterizado por su rapidez, que se puede decir que ha sido espectacular, debido principalmente a la menor duración de los tratamientos y por lo tanto de los ensayos clínicos, a la ausencia de brazo control en muchos casos y a la utilización como criterio de eficacia de la RVS12 (7). En la actualidad existen 3 familias de AADs en función de la proteína estructural del VHC que bloquean. En el año 2011 se comercializaron los primeros inhibidores de la proteasa del VHC (NS3), boceprevir y telaprevir (8), que se administraban con Peg-IFN y RBV, a partir del año 2014 es cuando se van incorporando progresivamente nuevos AADs, que combinados entre ellos hacen posible que se pueda prescindir del uso del Peg-IFN y en la mayoría de pacientes también de la RBV (9). Estos nuevos antivirales se caracterizan por ser más eficaces (eficacia >90%), seguros tanto en los ensayos clínicos como en la vida real, algunos de ellos pertenecientes a distintas familias pueden ser coformulados (2 o 3 moléculas) en un solo comprimido, y un número creciente de ellos son pangenotípicos (9).

El primer inhibidor de la polimerasa que fue autorizado para el tratamiento del VHC, por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) en combinación con otros fármacos antivirales, fue sofosbuvir (SOF) un potente análogo nucleosido inhibidor de la NS5B polimerasa, que actúa como un terminador de cadena dentro del sitio catalítico de esta enzima viral, no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que hace que no presente interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Por otra parte, presenta una elevada barrera a la aparición de resistencias, lo que hace excepcional la aparición de mutaciones con la consiguiente disminución de eficacia. Su perfil de seguridad es muy favorable, no se ha descrito ningún efecto adverso re-

levante. Se administra por vía oral una vez al día, sin interacción con la ingesta de alimento, y es posible coformularlo con fármacos inhibidores del NS5A como ledipasvir (10,11), o velpatasvir (12,13) o inhibidores del NS3(voxilaprevir) (14,15), y además es pangenotípico, es decir es activo contra cualquiera de los genotipos del VHC (16).

En España desde la aprobación del Plan Estratégico Nacional en Abril del 2015, de manera progresiva se dispone de regímenes de tratamiento libres de interferón basados en combinaciones de AADs, que se pueden administrar a cualquier paciente infectado por el VHC, lo que proporciona beneficios desde el punto de vista tanto clínico como de salud pública. La reducción del tiempo de tratamiento permite generalizar el uso de estos fármacos, fundamentalmente a pacientes pertenecientes a poblaciones hasta ahora excluidas del tratamiento a gran escala del VHC (usuarios de drogas por vía parenteral, reclusos de instituciones penitenciarias, patología psiquiátrica, etc.) (17).

Sin embargo, aún persisten obstáculos en el camino de la eliminación del VHC, se calcula que sólo un 40% de los infectados en nuestro país está diagnosticado y, de estos, sólo el 50% recibe atención especializada. Siguen detectándose nuevos casos de adquisición de la enfermedad, sobre todo entre jóvenes y usuarios de drogas por vía parenteral, así como entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. Igualmente, asistimos a un fenómeno relativamente nuevo, como es el de la reinfección tras la curación.

Por lo tanto, la introducción de nuevas opciones terapéuticas contribuye a mejorar nuestra capacidad de respuesta frente a esta enfermedad con el objetivo final de su eliminación completa.

Por lo tanto, el objetivo de eliminar el VHC es en la actualidad plausible y alcanzable, con la utilización de las combinaciones de AAD descritas en esta revisión, con un elevado grado de eficacia terapéutica, pangenotípicas, coformuladas, administradas una vez al día durante periodos de tiempo de 8-12 semanas (lo que facilita una elevada adherencia), muy bien toleradas, en la mayoría de los pacientes sin necesidad del uso de RBV. Es evidente que la meta de la eliminación se alcanzara siempre que se consiga diagnosticar a la mayoría de las personas actualmente infectadas y todos los infectados por el VHC, tengan acceso a estos tratamientos con AADs (7).

En este número de la Revista Española de Sanidad Penitenciaria diversos autores de nuestro país con amplia experiencia en el manejo de la infección por VHC, revisan la evidencia disponible tanto en ensayos clínicos como en vida real de las combinaciones de

AAADs que incluyen al inhibidor del NS5B sofosbuvir coformulado con los inhibidores de la NS5A ledipasvir o velpatasvir, así como la coformulación triple con velpatasvir y el inhibidor de la proteasa voxilaprevir.

Debo de expresar como editor invitado de este monográfico junto con el Dr. Juan A. Pineda, nuestro agradecimiento a los editores de la revista por su confianza y a los autores por su trabajo que ha permitido que hoy sea una realidad este proyecto largamente deseado, que confiamos que sea del interés de todos aquellos que de una u otra forma trabajan para diagnosticar y curar a las personas infectados por el VHC.

CORRESPONDENCIA

Luis Enrique Morano Amado
Avenida de Madrid, 34 (Edificio Compostela), 5º H-I
Vigo. DP-36204
luis.morano.amado@gmail.com

REFERENCIAS

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
2. Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;9:34.
3. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, Asch SM, Goetz MB, Zeringue A, et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2011;140(4):1182-8 e1.
4. Buti M, Esteban R. Hepatitis C virus genotype 3: a genotype that is not 'easy-to-treat'. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(3):375-85.
5. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;51(4):1122-6.
6. Suk-Fong Lok A. HCV NS5A inhibitors in development. *Clin Liver Dis*. 2013;17(1):111-21.
7. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for

- the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int.* 2016;36 Suppl 1:47-57.
8. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver D. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(4):1433-44.
 9. Gonzalez-Grande R, Jimenez-Perez M, Gonzalez-Arjona C, Mostazo-Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1421-32.
 10. German P, Mathias A, Brainard D, Kearney BP. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ledipasvir/Sofosbuvir, a Fixed-Dose Combination Tablet for the Treatment of Hepatitis C. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(11):1337-51.
 11. Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs.* 2015;75(6):675-85.
 12. Brieva T, Rivero A, Rivero-Juarez A. Pharmacokinetic drug evaluation of velpatasvir plus sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(4):483-90.
 13. Jackson WE, Everson GT. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(6):501-5.
 14. Soriano V, Benitez-Gutierrez L, Arias A, Carrasco I, Barreiro P, Pena JM, et al. Evaluation of sofosbuvir, velpatasvir plus voxilaprevir as fixed-dose co-formulation for treating hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017:1-8.
 15. Voaklander R, Jacobson IM. Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir combination for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9):789-95.
 16. Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(1):121-30.
 17. Pawlotsky JM. The end of the hepatitis C burden: Really? *Hepatology.* 2016;64(5):1404-7.

Eficacia de los regímenes basados en Sofosbuvir durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes HCV genotipo 1

Mena A¹, Martín Carbonero L²

1. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
 2. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
-

RESUMEN

Sofosbuvir (SOF) fue el primer antiviral de acción directa (AAD) comercializado. Ha formado y forma parte de muchas de las combinaciones utilizadas para el tratamiento del VHC. Se ha combinado con Simeprevir (SIM), Daclatasvir (DCV), Ledipasvir (LDV) (en comprimido único) y Velpatasvir (VEL) (también en comprimido único) con o sin ribavirina. Las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) para genotipo 1 varían en función del fármaco acompañante (con SIM se obtienen tasas menores, mientras que con VEL se obtienen tasas superiores), del tipo de paciente (los pacientes cirróticos descompensados responden peor) y el uso concomitante de RBV con algunas combinaciones. En el perfil de paciente mayoritario en la actualidad en España, GT1 con grado de fibrosis F0-F2, la combinación pangenotípica SOF/VEL alcanza tasas de curación del 100%.

Palabras clave: Virus, Hepatitis C, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir, Velpatasvir.

EFFICACY OF 12-WEEK-LENGTH, SOFOSBUVIR-BASED REGIMENS FOR THE TREATMENT OF HCV GENOTYPE 1 INFECTED PATIENTS

ABSTRACT

Sofosbuvir (SOF) was the first available direct acting antiviral (DAA). It has been and remains part of many of the combinations used for HCV treatment. It has been combined with simeprevir (SIM), daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV) (as a single pill) and velpatasvir (VEL) (also as a single pill) with or without ribavirin. Sustained viral response rates (SVR) for genotype 1 vary according to the accompanying drug (with SIM there are lower rates, while with VEL higher rates are obtained), the type of patient (decompensated cirrhotic patients respond poorer) and the concomitant use of RBV with some combinations. In the profile of most patients currently in Spain, GT1 with fibrosis grade F0-F2, the pangenotypic combination SOF/VEL achieves 100% cure rates.

Key words: Viruses, Hepatitis C, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir, Velpatasvir.

INTRODUCCIÓN

Sofosbuvir (SOF) fue el primer AAD comercializado y forma parte de muchas de las combinaciones de tratamiento del VHC. Los excelentes resultados observados con este fármaco en los ensayos clínicos se reproducen en vida real, y con las nuevas combinaciones pangenotípicas como SOF+Velpatasvir (VEL) o SOF/VEL + voxilaprevir (VOX) se obtie-

nen respuestas superiores al 95% en casi todos los escenarios.

EVIDENCIA EN ENSAYOS CLÍNICOS

La tabla 1 resume los principales ensayos clínicos de tratamiento del VHC, genotipo 1 (G1), con combinaciones que incluyen SOF durante 12 semanas.

Tabla 1. Tasas de RVS en pacientes que han recibido SOF con otro AAD durante 12 semanas. Ensayos clínicos.

Estudio	Tratamiento (n)	n	RVS	Peculiaridades
(1)	SOF+SIM	310	96,8%	75% G1a. No cirróticos
(2)	SOF+SIM	103	83,5%	Cirróticos compensados
(3)	SOF+DCV	82	93,9%	
(4)	SOF/LDV	214 12w	99%	Naive
		217 12w+RBV	97%	
(5)	SOF/LDV	109 12w	94%	Pretratados (52% PegIFN+RBV+IP)
		111 12w+RBV	96%	
(6)	SOF/LDV+RBV	50	100%	Pretratados con SOF
(8)	SOF/VEL	328	99%	35% pretratados (inc PegIFN+RBV+IP)
(10)	SOF/VEL	68 sin RBV	88%	Cirróticos descompensados
		68 +RBV	96%	
(11)	SOF/VEL	78	95%	Coinfectados VIH

RVS: respuesta viral sostenida; AAD: Antivirales de Acción Directa; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirina; VEL: Velpatasvir.

COMBINACIONES NO PANGENOTÍPICAS

Sofosbuvir+Simeprevir (SOF+SIM)

El estudio OPTIMIST-1 incluyó pacientes con G1 (75% 1a), sin cirrosis. La respuesta viral sostenida (RVS) fue del 96,8%, con pocos efectos adversos (1). El estudio OPTIMIST-2 incluyó pacientes cirróticos G1, alcanzó tasas de RVS del 83,5% (2).

Sofosbuvir + Daclatasvir (SOF+DCV)

En el estudio AI444040 se incluyeron 82 pacientes en tratamiento con SOF+DCV durante 12 semanas, la mitad incluyendo RBV. Globalmente el 93,9% alcanzó RVS, todos eran naive para el tratamiento del VHC. En esta serie los cirróticos estaban poco representados (3).

Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV)

Los estudios ION-1 e ION-2 recogen la mayor parte de la experiencia en ensayos clínicos con la combinación SOF/LDV con o sin RBV durante 12 semanas en G1. Se trata de estudios a cuatro ramas, según la duración (12 ó 24 semanas) y el uso o no de RBV, con más de 200 pacientes por rama (4,5). En el ION-1 se incluyeron pacientes naive (16% cirróticos) obteniéndose tasas de RVS entre el 97 y 99% en todos los brazos. El ION-2 explora estas mismas pautas en pacientes pretratados con PegIFN+RBV (y en 52% también un IP), con un 20% de pacientes cirróticos. Las tasas de RVS fueron elevadas en ambas ramas de

12 semanas (94% sin RBV y 96% con RBV), aunque los pacientes cirróticos pretratados presentaron peor respuesta en las ramas de 12 semanas.

La pauta SOF/LDV+RBV durante 12 semanas se mostró eficaz en el retratamiento de pacientes con fracaso previo a pautas basadas en SOF (6). En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (aclaramiento por debajo de 30ml/min) un ensayo fase 2 ha mostrado un 100% de RVS con buena tolerabilidad y sin toxicidad, aunque la ficha técnica establece la indicación en aclaramientos por encima de 30ml/min (7).

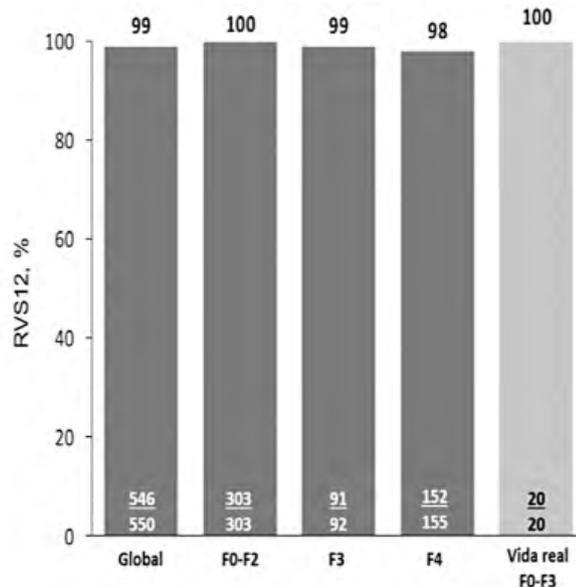
COMBINACIONES PANGENOTÍPICAS

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)

La combinación SOF/VEL durante 12 semanas en G1 ha sido estudiada en varios ensayos clínicos. El principal de ellos, el ASTRAL-1 incluyó 328 pacientes G1, 66,5% naive y el resto pretratados, incluyendo fracasos a triple terapia con PegIFN+RBV+IP. El 20% eran cirróticos compensados. Se encontraron tasas de RVS de 98% (G1a) y 99% (G1b) independientemente del grado de fibrosis (Figura 1) (8). En un ensayo clínico fase III llevado a cabo en Rusia y Suecia se incluyeron 78 pacientes G1-3, obteniéndose una tasa de RVS del 100%, con una cuarta parte de pacientes cirróticos (9).

En el estudio ASTRAL-4, se incluyeron 267 pacientes (207 G1) con cirrosis descompensada, aleatori-

Figura 1. Tasas de RVS12 en pacientes Genotipo 1 sin cirrosis que han recibido SOF/VEL tanto en los ensayos clínicos pivotaes como en estudios de práctica clínica real [8,24]



zados a recibir SOF/VEL 12 semanas con y sin RBV y un tercer brazo de 24 semanas sin RBV. En los brazos de 12 semanas las tasas de RVS fueron del 88% para G1a sin RBV y 94% con RBV y en el G1b, 89% y 100% respectivamente(10).

La pauta SOF/VEL en pacientes G1 coinfectados por VIH se ha evaluado en el estudio ASTRAL-5, que incluyó 106 pacientes, de ellos 78 (73,6%) G1, no ci-

rróticos o cirróticos compensados que recibieron esta pauta 12 semanas, con una tasa de RVS de 95% (11).

Un estudio reciente en pacientes activos a drogas incluyó 103 pacientes (36 infectados por G1) obteniendo un 97% de RVS (12). Llama la atención la buena tolerancia al fármaco con tan sólo tres interrupciones de tratamiento (2 pacientes se perdieron y uno murió por sobredosis). Además la adherencia fue estupenda debido a la cómoda posología.

EVIDENCIA EN VIDA REAL

La tabla 2 resume los principales estudios de vida real del tratamiento del VHC, genotipo 1, con combinaciones que incluyen SOF durante 12 semanas.

COMBINACIONES NO PANGENOTÍPICOS

Sofosbuvir/Simeprevir

Fue ésta una de las primeras combinaciones de AAD usadas y por tanto los primeros datos publicados en vida real (13,14). Los resultados de RVS en pacientes cirróticos con G1 varían entre un 82% y un 94% cuando se tratan 12 semanas sin o con RBV, respectivamente.

Sofosbuvir/Daclatasvir

En vida real, SOF+DCV ha obtenido tasas de RVS del 92% si se administra 12 semanas. Prolongan-

Tabla 2. Tasas de RVS en pacientes que han recibido SOF con otro AAD durante 12 semanas. Estudios en vida real.

Estudio	Tratamiento (n)	n	RVS	Peculiaridades
[13]	SOF/SIM	148 no TH 50 post TH	82% 88%	
[14]	SOF/SIM+ RBV		92.4%	Cirróticos
[15]	SOF/DCV	194	92%	En pacientes cirróticos alargar a 24 semanas mejora la respuesta.
[16]	SOF/LDV	G1a: 8208 G1b: 2512	90.8% 92.8%	
[17]	SOF/LDV	574	95%	Naive
[18]	SOF/LDV	240	98.3%	Pacientes japoneses. 206 G1b
[20]	SOF/LDV	569	95.3%	Coinfectados por VIH
[22]	SOF/VEL	89	97%	Resultados preliminares de 30 pacientes sin encontrar diferencias entre G1a y G1b.
[23]	SOF/VEL	36	94.4%	UDI. No diferencias entre pacientes que recibieron o no RBV.

RVS: respuesta viral sostenida; AAD: Antivirales de Acción Directa; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirina; VEL: Velpatasvir; UDI: Usuarios de drogas intravenosas.

do el tratamiento a 24 semanas en cirróticos las tasas aumentan al 99% (15).

Sofosbuvir/Ledipasvir

El estudio más extenso de tratamiento del VHC con AAD en vida real se llevó a cabo en la cohorte de veteranos en EEUU(16). Se incluyeron 10720 pacientes tratados con LDV/SOF (casi todos 12 semanas) y 3646 tratados con LDV/SOF y RBV. Las tasas de respuesta fueron del 91% y 87.5%. Son tasas algo menores a lo observado en ensayos clínicos, pero hay que tener en cuenta que es esta una población difícil de tratar: un 30% tenían fibrosis avanzada, sólo un 10% tenía menos de 55 años, un 70% tiene antecedentes de enfermedad mental y un 23% tiene antecedentes de abuso de alcohol. En pacientes naive la RVS aumenta hasta un 95% (17), y en Japón se han descrito tasas de hasta el 98%, tanto en pacientes naive como pretratados (18).

Poblaciones especiales

Los pacientes infectados por VIH obtienen similares tasas de curación del VHC que los no VIH cuando se usan AAD. Por ejemplo, en un estudio multicéntrico realizado en Madrid, se compararon las tasas de RVS entre pacientes VIH+ y VIH- en la vida real. La RVS fue de 94.2% y 97%, respectivamente(19). La cohorte norteamericana de veteranos también ha explorado la respuesta a AAD en pacientes VIH+ infectados por VHC G1. En total 757 pacientes recibieron SOF/LDV, obteniendo una RVS del 90,9% (20).

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se puede utilizar SOF sin necesidad de ajuste de dosis. Con aclaramientos menores de 30 ml/hora no se ha establecido la seguridad ni la dosis adecuada de SOF. Existen pocos estudios en pacientes con I Renal en vida real, por ejemplo, Shin et al describen 28 pacientes con G1 e insuficiencia renal moderada que recibieron tratamiento con SOF/LDV, SOF/SIM y SOF/RBV, tras 12 semanas de tratamiento las tasas de RVS fueron 81.8%, 92.3% y 75%, respectivamente (21).

COMBINACIONES PANGENOTÍPICAS

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)

SOF/VEL se comercializó en USA en Junio del 2016, por lo que empezamos a tener ahora datos en vida real aunque todavía son series con muy pocos pacientes. Las tasas de RVS en la cohorte TRIO, tras 12 semanas de tratamiento fueron del 96% en G1a y

100% en G1b (22). La cohorte TARGET ha obtenido tasas similares de curación cercanas al 95% (23).

CORRESPONDENCIA

Álvaro Mena

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
alvaro.mena.de.cea@sergas.es

Luz Martín Carbonero

Hospital Universitario La Paz. Madrid.
lmcarbonero@gmail.com

REFERENCIAS

1. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016; 64(2):370-80.
2. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: a phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2016;64(2):360-9.
3. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Rajender K, Hassanein T, et al. A444040 Study Group. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(3):211-21.
4. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti, M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(20):1889-98.
5. Afdhal N, Reddy R, Nelson D, Lawitz E, Gordon S, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014; 370:1483-93.
6. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015;61(6):1793-7.
7. Lawitz E, Landis CS, Maliakkal BJ, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Zhang J, et al. Safety and efficacy of treatment with once-daily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. Presented in AASLD, Liver meeting 2017, October 20-24, Washington, USA. Poster 1587.

8. Feld JJ, Jacobson IM, Hédoze C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2599-2607.
9. Weiland O, Zhdanov K, Chulanov V, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in a genotype 1-3 HCV infected Russian and Swedish population: results from a phase 3, prospective trial. Presented at AASLD: The liver meeting 2017, Oct 20-24, 2017, Washington DC.
10. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, ASTRAL-4, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618-28.
11. Wyles D, Bräu N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6-12.
12. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injecting (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 6, multicenter trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan 5. pii: S2468-1253(17)30404-1. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30404-1. (Epub ahead of print)
13. Lutchman G, Nguyen NH, Chang CY, Ahmed A, Daugherty T, García G, et al. Effectiveness and tolerability of simeprevir and sofosbuvir in non-transplant and post-liver transplant patients with hepatitis C genotype 1. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(7):738-46.
14. Mariño Z, Pascasio-Acevedo JM, Gallego A, Diago M, Baliellas C, Morillas R, et al. High efficacy of Sofosbuvir plus Simeprevir in a large cohort of Spanish cirrhotic patients infected with genotypes 1 and 4. *Liver International* 2017 *Liver Int*. 2017 Dec;37(12):1823-32. doi: 10.1111/liv.13470. Epub 2017 Jun 5.
15. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-monoinfected patients. *J Hepatol* 2017; 66:39-47.
16. Backus LJ, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness and predictors of sustained virological response with all-oral therapy in 21242 hepatitis C genotype-1 patients. *Antiviral Therapy* 2016. *Antivir Ther*. 2017;22(6):481-493. doi: 10.3851/IMP3117. Epub 2016 Dec 9.
17. Curry MP, Tapper EB, Bacon B, Dieterich D, Flamm SL, Guest KV, et al. Effectiveness of 8 or 12-weeks of Ledipasvir and Sofosbuvir in real world treatment naive Genotype 1 hepatitis C infected patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2017; 46:540-8.
18. Kanda T, Yasui S, Nakamura M, Suzuki E, Arai M, Ooka Y, et al. Real-world experiences with the combination of Ledipasvir plus Sofosbuvir for 12 weeks in HCV genotype 1 infected Japanese patients: Achievement of a sustained virological response in previous users of peginterferon plus ribavirin with HCV NS3/4A inhibitors. *Int J Mol Sci* 2017;18 (5): 906.
19. Montes ML, Oliveira A, Ahumada A, Aldámiz T, García-Samaniego J, Clemente A, et al. Similar effectiveness of direct-acting-antiviral against hepatitis C virus in patients with and without HIV infection. *AIDS* 2017;31:1253-60.
20. Bhattacharya D, Belperio P, Shahoumian T, Loomis TP, Goetz MB, Mole LA, et al. Effectiveness of All-Oral antiviral regimens in 996 Genotype 1 HIV/HCV coinfecting patients in routine clinical practice. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (12):1711-0.
21. Shin HP, Park JA, Burman B, Kozarek RA, Siddique A, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens for treatment in chronic hepatitis C genotype 1 patients with moderately impaired renal function. *Clin Mol Hepatol* 2017 Dec;23(4):316-322. doi: 10.3350/cmh.2016.0087. Epub 2017 Aug 22
22. Tsai N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm SL, Kowdley K, et al. Utilization of DAA therapies ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/velpatasvir in patients with genotype 1 HCV: Real world experience from the TRIO Network. *J of Hepatol* 2017; 66:S728.
23. Khalili M, Welzel TM, Terrault N, Lim J, Sridhar A, Lutchman G, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir and Velpatasvir with or without ribavirin for the treatment of HCV Genotype 1-6: results of the HCV-TARGET study. *J of Hepatol* 2017; 66:S716-7.
24. Lawitz E, Bourlière M, Han L, McNally J, Stamm LM, Brainard DM., et al. Treatment with SOF/VEL or SOF/VEL/VOX is well tolerated and results in high SVR12 in Genotype 1-6 HCV-infected patients with minimal fibrosis: a retrospective analysis of the ASTRAL and POLARIS clinical studies. Presented in EASL, International Liver Congress 2017, April 19-23, Amsterdam, the Netherlands. Poster THU-273.

Eficacia de los regímenes basados en Sofosbuvir durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes infectados por genotipo 3 del VHC

Granados R¹, Macías J²

1. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Gran Canaria.
2. Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

RESUMEN

Actualmente disponemos de diversas opciones de tratamiento basados en sofosbuvir (SOF) activos frente a genotipo 3 (G3), como SOF/velpatasvir (VEL), SOF más daclatasvir (DCV) y SOF/VEL/voxilaprevir (VOX). Todas ellas consiguen tasas de RVS12 superiores al 95% en pacientes naïve y sin cirrosis. Sin embargo, la respuesta es peor para los sujetos con cirrosis y/o pretratados. Así, para SOF más DCV la tasa de RVS12 es inferior al 80% en sujetos con cirrosis. Para SOF/VEL, los sujetos pretratados con cirrosis alcanzan RVS12 en un 89%. Pero, si se añade en estos pacientes la presencia de variantes asociadas con resistencia (VARs) en NS5A, la frecuencia de RVS12 desciende al 88%-84%. Estas respuestas son mejorables con terapias triples basadas en SOF como SOF/VEL/VOX, con los que se pueden conseguir tasas de RVS12 superiores a 95% incluso en sujetos con los factores más desfavorables de respuesta. Finalmente, un problema no completamente resuelto son los sujetos con cirrosis descompensada. En ellos no pueden emplearse terapias triples que incluyen un inhibidor de proteasa del VHC. El uso de ribavirina o la prolongación del tratamiento son necesarios para alcanzar tasas de RVS12 próximas al 90% en los pacientes con cirrosis descompensada.

Palabras clave: Virus, Hepatitis C, Sofosbuvir, Daclatasvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, cirrosis.

EFFICACY OF 12-WEEK-LENGTH, SOFOSBUVIR-BASED REGIMENS FOR THE TREATMENT OF HCV GENOTYPE 3 INFECTED PATIENTS

ABSTRACT

We currently have various treatment options based on sofosbuvir (SOF) which are active against genotype 3 (G3), such as SOF/velpatasvir (VEL), SOF plus daclatasvir (DCV) and SOF/VEL/voxilaprevir (VOX). All achieve SVR12 rates above 95% in naïve and non-cirrhotic patients. However, response is poorer for cirrhotic and/or pretreated subjects. Thus, for SOF plus DCV, the SVR12 rate is less than 80% in cirrhotic subjects. For SOF/VEL, pretreated cirrhotic subjects achieve a SVR12 rate of 89%. However, if the presence of resistance-associated variants (VARs) in NS5A is added in these patients, the frequency of SVR12 decreases to 88%-84%. These responses can be improved with triple therapies based on SOF, such as SOF/VEL/VOX, with which SVR12 rates above 95% can be achieved even in subjects with the most unfavorable response factors. Finally, a problem not fully resolved is subjects with decompensated cirrhosis. These subjects cannot use triple therapies that include an HCV protease inhibitor. The use of ribavirin or treatment prolongation is necessary to achieve SVR12 rates of approximately 90% in patients with decompensated cirrhosis.

Key words: Viruses, Hepatitis C, Sofosbuvir, Daclatasvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, Fibrosis.

Las distintas opciones de tratamiento para pacientes infectados por genotipo 3 del VHC (G3) basadas en sofosbuvir (SOF) según la situación de tratamiento previo y de cirrosis se resumen en la tabla 1. Los ensayos clínicos, y sus características principales, con los

que se han desarrollado estas combinaciones se muestran en la tabla 2. La eficacia obtenida por cada combinación en G3, globalmente y en subgrupos relevantes, se detalla en la tabla 3.

Tabla 1. Regímenes de tratamiento basados en sofosbuvir para pacientes infectados por genotipo 3 del VHC

A) Pacientes no pretratados con AAD
a. Pacientes sin cirrosis
i. Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas
ii. Sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas
b. Pacientes con cirrosis compensada
i. Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas
ii. Sofosbuvir + daclatasvir + RBV durante 12 semanas ó sin RBV durante 24 semanas
iii. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas, si Y93H basal
B) Pacientes con fracaso a tratamiento previo con AAD
a. Pacientes sin cirrosis y con cirrosis compensada
i. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas
C) Pacientes con cirrosis descompensada
i. Sofosbuvir/velpatasvir + RBV durante 12 semanas
ii. Sofosbuvir/velpatasvir durante 24 semanas

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

Esta combinación se desarrolló en el programa de ensayos en fase 3 ASTRAL (tabla 2) y fue evaluada de modo específico en el ensayo ASTRAL-3. Adicionalmente, sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL) se comparó con SOF/VEL/voxilaprevir (VOX) en la infección por G3 en los ensayos POLARIS-1, -2 y -3 (ver apartado correspondiente más abajo). En el ASTRAL-3, se aleatorizaron 552 pacientes infectados por G3 a tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas o a SOF más ribavirina (RBV) durante 24 semanas (1). Se estratificó a los pacientes de acuerdo con la presencia de cirrosis compensada y a la experiencia previa con terapias basadas en interferón. Los sujetos con cirrosis descompensada se excluyeron. Las tasas de RVS12 globales fueron del 95% para SOF/VEL durante 12 semanas y del 80% para SOF más RBV durante 24 semanas, demostrándose criterios de superioridad para SOF/VEL. En el análisis por subgrupos

Tabla 2. Ensayos de desarrollo de combinaciones de antivirales directos que incluyeron genotipo 3.

Referencia	Combinación	Ensayo	Brazos	Pretratamiento	Cirrosis
SOF/VEL					
		ASTRAL-3	SOF/VEL x12s SOF+RBV x24s	Naive o IFN	Con/sin cirrosis compensada
		ASTRAL-4	SOF/VEL x12s SOF/VEL+RBV x 12s SOF/VEL x 24s	Naive o IFN	Cirrosis descompensada
SOF+DCV					
		ALLY-3	DCV+SOF	Naive o IFN	Con/sin cirrosis compensada
		ALLY-3-plus	DCV+SOF+RBV x12s DCV+SOF+RBV x16s	Naive o IFN	Fibrosis avanzada, cirrosis compensada
EBR/GZR+SOF					
		C-SWIFT	EBR/GZR+SOF x8s EBR/GZR+SOF x12s	Naive o IFN	Con/sin cirrosis compensada
		C-ISLE	EBR/GZR+SOF x12s EBR/GZR+SOF+RBV x12s EBR/GZR+SOF x16s	Naive o IFN	Cirrosis compensada
SOF/VEL/VOX					
		POLARIS-1	SOF/VEL/VOX x12s Placebo x12s	NS5A	Con/sin cirrosis compensada
		POLARIS-2	SOF/VEL/VOX x8s SOF/VEL x12s	Naive	Sin cirrosis
		POLARIS-3	SOF/VEL/VOX x8s SOF/VEL x12s	Naive	Sin cirrosis
		POLARIS-4	SOF/VEL/VOX x12s SOF/VEL x12s	AAD no NS5A	Con/sin cirrosis compensada

se observó una influencia negativa sobre la respuesta a SOF/VEL de factores basales como el pretratamiento, la cirrosis y la presencia de variantes asociadas a resistencia (VARs) en la región NS5A (tabla 3). De este modo, los pacientes con cirrosis obtuvieron una tasa de RVS del 91% frente al 97% de aquellos sin cirrosis. Los sujetos pretratados alcanzaron RVS12 en un 90% en comparación con el 97% de los naïve. En pacientes con cirrosis y pretratados, la tasa de RVS12 fue del 89%.

El ensayo ASTRAL-4 evaluó SOF/VEL en pacientes con cirrosis descompensada. Los pacientes se randomizaron a SOF/VEL durante 12 semanas, SOF/VEL más RBV durante 12 semanas o SOF/VEL durante 24 semanas (2). De los 267 pacientes incluidos, 39 (15%) eran G3. Las tasas de RVS globales fueron 83% para 12 semanas, 94% para 12 semanas con RBV, y 86% para 24 semanas. Para G3, las tasas de RVS12 fueron de 50% (7/14) para 12 semanas, 11/13 (85%) para 12 semanas con RBV, y 50% (6/12) para 24 semanas. La frecuencia de eventos adversos que condujeron a suspensión del tratamiento fue del 5% en la rama SOF/VEL más RBV durante 12 semanas en comparación con solo el 1% de los que recibieron SOF/VEL durante 12 semanas.

Disponemos de datos de eficacia en vida real de SOF/VEL en G3 que muestran tasas de RVS12 globales, por protocolo, entre 95% y 100% (3,5). Los distintos estudios han incluido en torno a un 40% de pacientes con cirrosis (3,5).

SOFOSBUVIR MÁS DACLATASVIR

La combinación de SOF y daclatasvir (DCV) durante 12 semanas fue evaluada en G3 en el ensayo fase 3 ALLY-3, en el que se incluyeron 152 pacientes (6). En el subgrupo de pacientes no pretratados y sin cirrosis se obtuvo una tasa de RVS12 del 97%, mientras

que en los tratados previamente fue del 94%. Para pacientes con cirrosis, las tasas de RVS fueron del 58% en los no tratados anteriormente y del 69% para pretratados (6). En el ensayo ALLY-3 plus, se aleatorizaron 50 pacientes G3, con fibrosis avanzada o cirrosis, a recibir SOF más DCV más RBV durante 12 ó 16 semanas (7). En los sujetos con cirrosis, las tasas de RVS12 fueron 83% y 89% para 12 y 16 semanas, respectivamente.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada, la experiencia con SOF más DCV proviene de estudios observacionales. En el programa de acceso expandido del Reino Unido, se incluyeron pacientes con G3, cirrosis y puntuación de CPT ≥ 7 , no tratados anteriormente y pretratados, que recibieron SOF más DCV con o sin RBV durante 12 semanas. En esta población, que incluía sujetos descompensados, se observaron tasas de RVS del 73% entre los que recibieron SOF más DCV con RBV (8). El programa de uso compasivo de DCV europeo incluyó a pacientes tratados con SOF más DCV con o sin RBV durante 24 semanas. Aproximadamente, la mitad de los pacientes estaba en estadio CPT B o C. La tasa de RVS fue del 88% para SOF más DCV y del 89% para SOF más DCV con RBV (9). El programa de uso compasivo de DCV francés proporcionó tratamiento con SOF más DCV con o sin RBV durante 12 ó 24 semanas a pacientes (10). La mayoría de los cirróticos se trató durante 24 semanas. Los individuos tratados 24 semanas en estadio de CPT A alcanzaron RVS en un 88% y aquellos en estadio CPT B o C en un 74%.

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/ VOXILAPREVIR

La combinación SOF/VEL/voxilaprevir (VOX) se evaluó en el programa de ensayos en fase 3 PO-

Tabla 3. Respuesta viral sostenida 12 semanas tras finalizar tratamiento en pacientes infectados por genotipo 3 según régimen de antivirales y subgrupo de pacientes

Combinación	Global	Cirrosis	Pretratados	Presencia de VARs ¹ en NS5A
SOF/VEL	95%	91%	90%	88% (84% para H93Y)
SOF + DCV	90% (naïve)	63%	86%	63% (54% para Y93H)
SOF/VEL/VOX	99% (no cirrosis, 8 semanas)	96%	95% pretratados con AAD no NS5A (96% pretratados con NS5A)	100% VARs primarias 97% VARs seleccionadas por pretratamiento con inh. NS5A ²

1. VAR: Variaciones asociadas con resistencia. 2. La frecuencia de VARs en NS5A basales en los tratados con SOF/VEL fue del 16%, y de la VAR Y93H del 9%.

LARIS que se resumen en la tabla 2. El ensayo POLARIS-3 se dedicó específicamente a evaluar SOF/VEL/VOX en cirróticos G3, naive o pretratados con interferón (13). Se incluyeron 219 pacientes con cirrosis compensada que se aleatorizaron a recibir SOF/VEL/VOX durante 8 semanas o SOF/VEL durante 12 semanas. Las tasas de RVS12 fueron del 96% para ambos grupos.

En el ensayo POLARIS-2, se aleatorizaron pacientes naive infectados por genotipos 1-6 a SOF/VEL/VOX durante 8 semanas o SOF/VEL durante 12 semanas (13). Entre los 181 pacientes con G3, todos ellos sin cirrosis, el 99% que recibieron SOF/VEL/VOX durante 8 semanas y el 97% randomizados a SOF/VEL durante 12 semanas mostraron RVS12.

En el ensayo POLARIS-1, se incluyeron 415 pacientes con fracaso a tratamiento previo a inhibidores de NS5A, 78 de ellos G3, de los que 56 presentaban cirrosis compensada (14). La tasa de RVS12 fue del 100% en no cirróticos frente al 93% en pacientes con cirrosis.

CONCLUSIONES

El objetivo de la terapia frente al VHC debe ser curar a no menos del 95% de los pacientes. Desafortunadamente, este objetivo todavía no se cumple para algunos grupos de pacientes con G3. Aquellos con cirrosis y/o pretratados son los que peor responden al tratamiento. De este modo, para alcanzar cifras aceptables de respuesta en individuos con cirrosis y pretratados, deberían seguirse estrategias más complejas. Una de ellas es la valoración de VARs en NS5A, pues su existencia, particularmente de la VAR H93Y, compromete la respuesta a regímenes dobles con SOF y un inhibidor de NS5A y debería conducir a buscar alternativas. Otras estrategias más sencillas para los pacientes G3 con cirrosis pasarían por la adición de RBV al tratamiento con SOF/VEL o tratarlos con terapias triples, como EBR/GZR más SOF o SOF/VEL/VOX. Esta última aproximación no sería aplicable a los pacientes con cirrosis descompensada. Estos pacientes con enfermedad hepática avanzada presentan las tasas de RVS12 más bajas, que pueden mejorarse con la adición de RBV. Sin embargo, el empleo de RBV puede resultar problemático, pues en pacientes con cirrosis descompensada el uso de RBV se asocia con mayor frecuencia de suspensión por efectos adversos. En definitiva, aún hoy con tratamientos frente al VHC muy eficaces, la infección por G3 continúa siendo la más difícil de curar.

CORRESPONDENCIA

Juan Macías
Hospital Universitario de Valme.
Avda Bellavista sn. 41014-Sevilla.
Email: juan.macias.sanchez@gmail.com

Rafael Granados
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

REFERENCIAS

1. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608-17.
2. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2618-28.
3. Landis CS, Sulkowski MS, Reau N, Lutchman GA, Vainorius M, Welzel T, et al. Safety and Efficacy of Velpatasvir and Sofosbuvir-based Regimens for the Treatment of HCV Genotype 1-6: Results of the HCV-TARGET Study. 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, 20-24 de oct. 2017, Washington DC, EEUU. Abstract: P1096.
4. Christensen S, Ingiliz P, Mauss S, Hueppe D, Baumgarten A, Schmutz G, et al. Do resistance-associated substitutions (RAS) or Ribavirin (RBV) use influence treatment success of Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL) in chronic hepatitis C genotype 3 (GT 3) infection? - Results from the GERman hepatitis C COhort (GECCO). 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, 20-24 de oct. 2017, Washington DC, EEUU. Abstract 63.
5. Buggisch P, Atanasov P, Wursthorn K, Stoehr A, Petersen J. Real-world effectiveness and cost per SVR of Sofosbuvir/Velpatasvir in chronic hepatitis C treatment / GT3. *EASL* 19-23 apr. 2017, Amsterdam, Holanda. Abstract: SAT-254.
6. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015; 61:1127-35.
7. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and

- advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63: 1430-41.
8. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 64: 1224-34.
 9. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut* 2016; 65: 1861-0.
 10. Hézode C, Lebray P, De Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int* 2017;37: 1314-24.
 11. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Wells JT, Landaverde CE, Evans B, et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology* 2017; 65: 439-50.
 12. Foster GR, Agarwal K, Cramp ME, Moreea S, Barclay S, Collier J, et al. Elbasvir/Grazoprevir plus sofosbuvir in treatment-naive and treatment-experienced cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection treated for 8, 12 or 16 weeks: final results of the C-ISLE study. *Journal of hepatology* 2017; 66: S503 - S504.
 13. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* 2017; 153: 113-22.
 14. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017; 376: 2134-46.

Eficacia de los regímenes basados en Sofosbuvir durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes con VHC genotipos 2,4-6

Morano L¹, Rivero A²

1. Unidad de Patología Infecciosa. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. Vigo
 2. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
-

RESUMEN

El reciente desarrollo de los agentes antivirales de acción directa (AAD) que actúan en los pasos clave del ciclo vital del virus de la hepatitis C (VHC) ha transformado el panorama del tratamiento del VHC ofreciendo tratamientos altamente efectivos y bien tolerados sin interferón. Específicamente, la terapia de combinación sofosbuvir (SOF) y velpatasvir (VEL) es un régimen pangénotípico con un elevado porcentaje de respuesta viral sostenida (SVR).

Se revisan los ensayos clínicos que condujeron a la aprobación por la FDA/EMA de la terapia combinada con SOF y VEL, un régimen de dosis fija libre de interferón (PEG) y de ribavirina (RBV). Se administra durante 12 semanas como una píldora diaria, cubre todos los genotipos de hepatitis C y alcanza una RVS > 95% en pacientes no cirróticos y pacientes con cirrosis compensada. Se recomienda la adición de RBV en pacientes con cirrosis descompensada (CTP B o C).

La disponibilidad de este régimen oral altamente eficaz y bien tolerado, formulado como una sola píldora, puede simplificar potencialmente el tratamiento de la hepatitis C. Su utilización como régimen pangénotípico reduce adicionalmente la utilización de recursos económicos y asistenciales. Se espera que desempeñe un papel importante en el armamentario terapéutico contra esta amenaza para la salud humana.

Palabras Clave: Virus, hepatitis C, antivirales, Velpatasvir, Sofosbuvir, pangénotípicos,

EFFICACY OF 12-WEEK-LENGTH, SOFOSBUVIR-BASED REGIMENS FOR THE TREATMENT OF HCV GENOTYPE 2, 4-6 INFECTED PATIENTS

ABSTRACT

The recent advent of direct acting antiviral (DAA) agents, which target key steps in the HCV viral life cycle, has transformed the landscape of HCV treatment by offering highly effective and well tolerated interferon free treatments. Specifically, the combination therapy sofosbuvir (SOF) and velpatasvir (VEL) offers a pangénotypic regimen with high sustained viral response (SVR).

Reviewed here are the clinical trials that led to the FDA/EMA approval of SOF and VEL combination therapy. SOF/VEL is a fixed dose regimen that is both interferon (PEG)- and ribavirin (RBV)-free. It is administered for 12 weeks as a once-a-day pill, covers all genotypes of hepatitis C, and achieves SVR >95% in non-cirrhotic patients and patients with compensated cirrhosis. Addition of ribavirin is recommended for patients with decompensated cirrhosis (CTP B or C).

Availability of this highly efficacious, well tolerated, all oral regimen formulated as a single pill, can potentially simplify hepatitis C treatment. Its utility as a pangénotypic regimen additionally reduces the use of economic and health resources. It is expected to play a major role in the therapeutic armamentarium against this threat to human health.

Keywords: Viruses, hepatitis C, antiviral agents, velpatasvir, sofosbuvir, pangénotypes

INTRODUCCIÓN

En el año 2011, se comercializó la primera generación de antivirales de acción directa (AADs) únicamente activo frente al genotipo (Gt) 1 del VHC, los inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4a, telaprevir y boceprevir, que se administraban con PEG/RBV (interferón pegylado y ribavirina) durante 24-48 semanas (1, 2). La incorporación de nuevos AADs coformulados, administrados una vez al día, con actividad pangenotípica, excelente tolerancia y alta eficacia (con frecuencia superior al 95%), ha creado un nuevo escenario: terapias más cortas, baja toxicidad, y libres de PEG y RBV(3). En Junio de 2016, la US Food

and Drug Administration (FDA) de EEUU aprobó la combinación a dosis fijas de sofosbuvir (SOF), un análogo de los nucleósidos inhibidor de la polimerasa NS5B y VEL, un inhibidor de la NS5A, para el tratamiento de la infección por VHC en adultos (4), con actividad pangenotípica (tablas 1 y 2). Se revisa y compara a continuación la eficacia de esta combinación en los ensayos clínicos (ECs) y en las cohortes de vida real (Figuras 1 y 2).

Eficacia en (ECs) en fase II

En los estudios en Fase 2 la combinación SOF/VEL administrada durante 12 semanas consiguieron altas tasas de RVS y fue bien tolerado (5, 6). El prime-

Tabla 1. Características de los Fármacos

Nombre del Fármaco	Sofosbuvir/Velpatasvir
Fase	Aprobado
Indicación	Tratamiento de adultos con infección crónica por VHC genotipos 1,2,3,4,5 or 6
Descripción Farmacológica	Sofosbuvir es un VHC análogo nucleótido
Mecanismo de Acción	NS5 inhibidor de la polimerasa Velpatasvir es un inhibidor del VHC NS5A
Vía de Administración	Oral
Estructura Química	Sofosbuvir (C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₉ P) Velpatasvir(C ₄₉ H ₅₄ N ₈ O ₈)
Ensayos Pivotales	Programa ASTRAL [7-10]

Tabla 2. Propiedades Farmacocinéticas del SOF y VEL

	Sofosbuvir	Velpatasvir
Absorción		
T _{max} (h)	0.5-1	3
Efecto de una comida ligera	60%	34%
Efecto de una comida grasa	78%	21%
Distribución		
% Unión a proteínas plasmáticas	61-65	>99.5
Ratio Sangre/Plasma	0.7	0.52-0.67
Metabolismo		
Metabolismo	Cathepsin A	CYP2B6
	CES1	CYP2C8
	HINT1	CYP3A4
Eliminación		
Ruta Principal de eliminación	SOF: metabolismo GS-331007: FG y ATS	Excreción biliar (77%)
t _{1/2} (horas)	SOF: 0.5 GS-331007:25	15
% Dosis excretada orina	80 principalmente como GS-331007	0.4
% Dosis excretada heces	14	94

CES1: carboxylesterase 1; HINT1: histidine triad nucleotide-binding protein 1; FG: glomerular filtration; ATS: active tubular secretion.

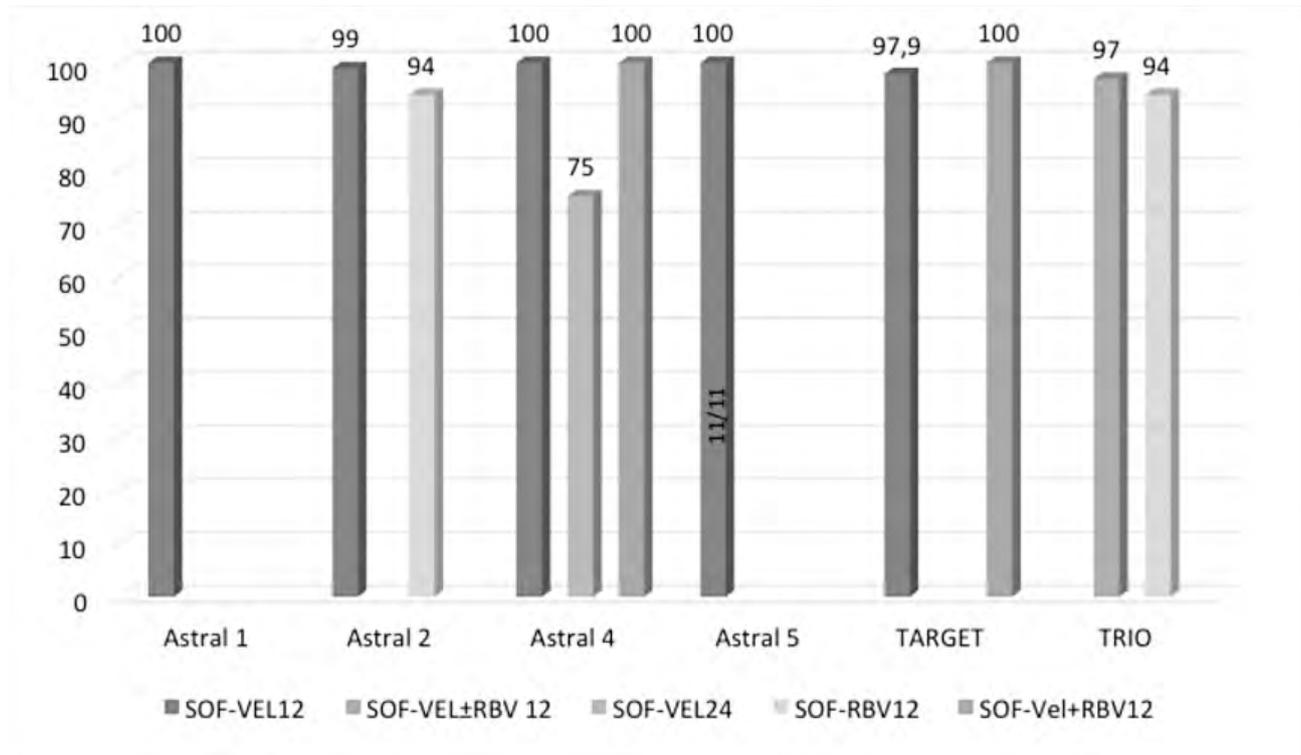


Figura 1. Tasas de RVS en ensayos clínicos y cohortes de vida real de la combinación a dosis fija SOF/VEL en pacientes con infección crónica por Gt 2 (8-15)

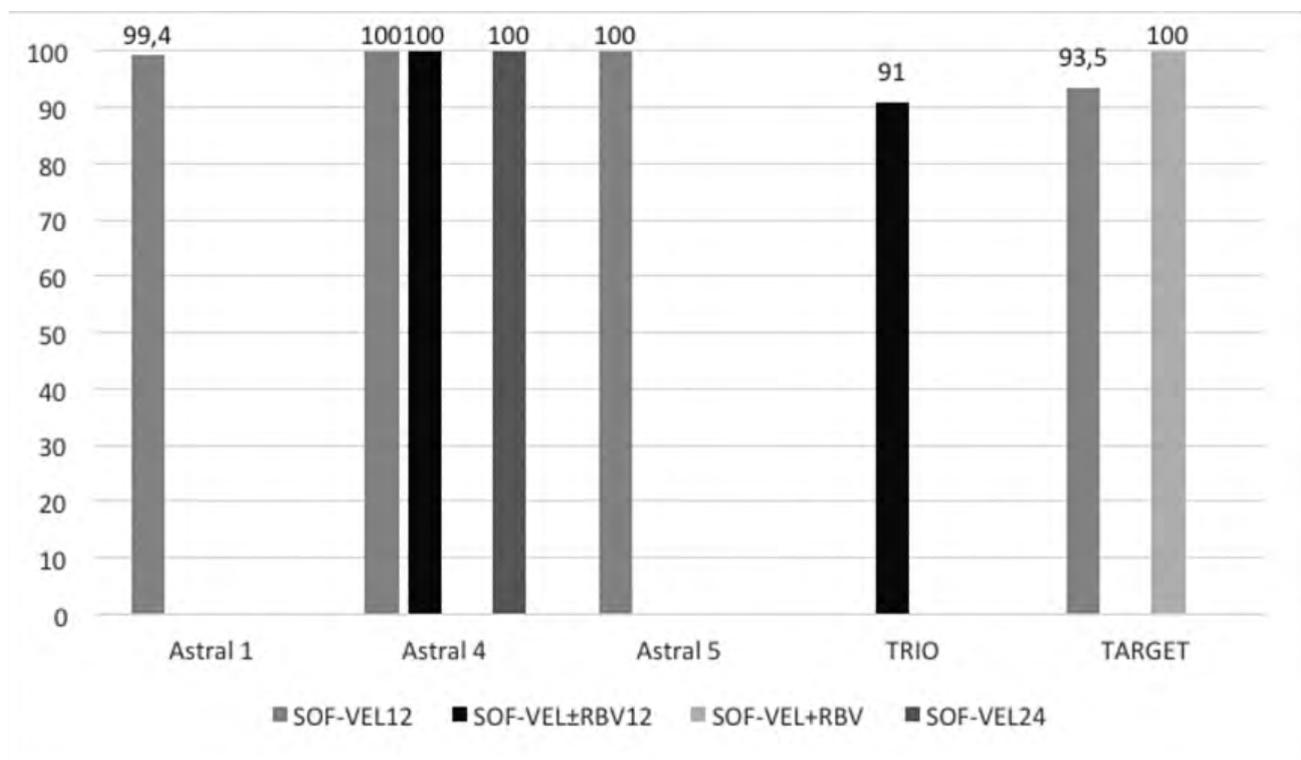


Figura 2. Tasas de RVS en Ensayos clínicos y cohortes de vida real de la combinación a dosis fija SOF/VEL en pacientes con infección crónica por Gt4-6 (8-15)

ro de estos ECs en fase 2 fue un estudio aleatorizado y abierto en el que se incluyeron 377 pacientes naïve sin cirrosis hepática (5). Los pacientes fueron aleatoriamente asignados en 2 fases. En la fase A pacientes infectados con Gts1-6 fueron aleatoriamente asignados a recibir 400 mg de SOF junto a 25 mg (SOF/VEL-25) o 100 mg (SOF/VEL-100) de VEL durante 12 semanas. En la fase B, pacientes con Gt1 o Gt2 fueron aleatoriamente asignados a recibir SOF/VEL-25 o SOF/VEL-100 ± RBV, durante 8 semanas. En la fase A del estudio, las tasas de RVS fueron para Gts 2,4-s6, respectivamente, 96% (22/23) con SOF/VEL-25, y 95% (21/22) con SOF/VEL-100. En la fase B del estudio para Gt2 la tasa de RVS fueron 77% con SOF/VEL-25, 88% con SOF/VEL-25 + RBV, 88% con SOF/VEL-100, y 88% con SOF/VEL-100 + RBV.

El segundo ensayo clínico en fase 2 de desarrollo de SOF/VEL (6) solo incluyó pacientes con Gt1 y Gt3.

Ensayos clínicos en fase 3: Programa ASTRAL (7) (Tabla 3)

El ASTRAL-1 es un EC fase 3, doble-ciego, controlado con placebo que incluyó a pacientes con hepatitis crónica por VHC Gts 1, 2 y 4-6, tanto naïve como pretratados, incluyendo pacientes con cirrosis compensada (8). Los pacientes con Gts 1, 2, 4, o 6

fueron aleatoriamente asignados en una proporción 5:1 a recibir SOF/VEL o placebo durante 12 semanas. Todos los pacientes con Gt5 fueron asignados a SOF/VEL. Las tasas de RVS por Gt fueron Gt2 100% (104/104), Gt4 100% (116/116), Gt5 97% (34/35) y Gt6 100% 41/41.

El ASTRAL-2 es un EC fase 3, doble-ciego, incluyó a pacientes con hepatitis crónica por VHC Gt 2, naïves o pretratados, incluyendo pacientes con cirrosis compensada (9). Los pacientes fueron aleatoriamente asignados en una proporción 1:1 a recibir SOF/VEL (n = 134) o SOF + RBV ajustada a peso (n = 132) durante 12 semanas. Las tasas de RVS fueron 99% (95% IC, 96-100) en el grupo SOF/VEL y 94% (95% IC, 88-97) en el grupo SOF/RBV (p = 0.02). El brazo de SOF/VEL resultó superior al de SOF/RBV, con una diferencia de 5.2 puntos porcentuales (95% IC, 0.2-10.3; p = 0.02). No hubo casos de fracaso virológico entre pacientes que recibieron SOF/VEL.

El ASTRAL-4 (10) es un EC fase 3, abierto que incluyó a pacientes con hepatitis crónica por VHC, tratados y no tratados, con Gts 1-4 y 6 y cirrosis descompensada (CTP B). Los pacientes fueron aleatoriamente asignados (1:1:1) a recibir SOF/VEL 12 semanas, SOF/VEL+RBV 12 semanas, o SOF/VEL 24 semanas. Solo se incluyeron en el estudio 12 pacientes con Gt2 y 8 con Gt4. No se incluyeron pa-

Tabla 3. Eficacia de Sofosbuvir y Velpatasvir en ensayos clínicos fase 3. Programa ASTRAL (7)

Genotipo	Ensayo	Pacientes	Régimen	SVR12 (n/N)	Recaída (%)
GT2	ASTRAL-1	Cirrosis: ausente o compensada	SOF/VEL 12s Placebo	100% (104/104)	0
	ASTRAL-2	Cirrosis: ausente o compensada	SOF/VEL 12s SOF/RBV 12s	99%(133/134) 94%(124/132)	0 4.5
	ASTRAL-4	Cirrosis descompensada	SOF/VEL/RBV 12s SOF/VEL 12s SOF/VEL 24s	100%(4/4) 100%(4/4) 75%(3/4)	0 0 0
	ASTRAL-5	VHC/VIH coinfección	SOF/VEL 12s	100%(11/11)	0
	GT4	ASTRAL-1	Cirrosis: ausente o compensada	SOF/VEL 12s Placebo	100%(116/116)
GT4	ASTRAL-4	Cirrosis descompensada	SOF/VEL/RBV 12s SOF/VEL 12s SOF/VEL 24s	100%(2/2) 100%(4/4) 100%(2/2)	0 0 0
	ASTRAL-5	VHC/VIH coinfección	SOF/VEL 12s	100%(5/5)	0
	GT5 y 6	ASTRAL-1	Cirrosis: ausente o compensada	SOF/VEL 12s Placebo	98.7%(75/76)
	ASTRAL-4	SOF/VEL 24s	SOF/VEL 24s	100%(1/1)	0

ciente con Gt5 y uno solo con Gt6. Las tasas de RVS para G2 fueron 100% con SOF/VEL-12, 100% con SOF/VEL/RBV, y 75% con SOF/VEL-24; y para Gt4 100% en las 3 ramas del estudio.

El ASTRAL-5 (11) es un Ec fase 3, abierto que incluyó a pacientes con hepatitis crónica por VHC, tratados y no tratados, con Gts1-6 y coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Todos los pacientes fueron asignados a recibir SOF/VEL durante 12 semanas. En el estudio se incluyeron 11 pacientes con Gt2 y 5 pacientes con Gt4. No se incluyeron paciente con Gt 5 y 6. La tasa de RVS fue del 100% para Gt2 y Gt4.

ESTUDIOS EN VIDA REAL

Cohorte Alemana (12):

De los 105 pacientes de la cohorte tratados con SOF/VEL el 75% fueron Gt3 y solo se incluyeron 8 pacientes Gt2, 1 Gt4, 2 Gt5 y 3 Gt6. Las tasas globales de RVS fueron del 100% (análisis por protocolo). Los médicos utilizaron en un elevado porcentaje RBV en los pacientes con F4 y la tolerabilidad de la terapia fue buena.

Cohorte TARGET (13):

Un total de 520 pacientes fueron tratados con SOF/VEL±RBV, 108 Gt2, y 20 infectados por otros Gts, un 37% de los pacientes tenían cirrosis. Las tasas de RVS Gt 2 fueron 100% (13/13) con SOF/VEL+RBV y 97,9% (93/95) con SOF/VEL. La tasa de respuesta en los 6 pacientes infectados por otros Gts fue del 95%. De los 18 pacientes que presentaron fracaso virológico entre todos los Gts, 2 estaban infectados por Gt2 (ambos pretratados y uno con cirrosis descompensada). Ningún paciente discontinuó el tratamiento por efectos adversos. Por lo tanto, los resultados de esta cohorte fueron similares a los de los Ecs.

Cohorte TRIO (14-16):

En el segundo semestre del año 2016 el 80% de los pacientes con Gt2 y el 35% con Gt4 de la cohorte recibieron tratamiento con esta combinación, Se incluyeron 94 pacientes con Gt2 tratados con SOF/VEL±RBV (6% RBV) y 11 pacientes con Gts4-6 tratados con SOF/VEL±RBV (5% con RBV). El 16% de los pacientes eran cirróticos y el 16% pretratados. No se incluyó ningún paciente coinfectado por VIH. La tasa de RVS en pacientes con Gt2 fue del 97% (análisis por protocolo), siendo del 95% en cirróticos y en pacien-

tes pretratados. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en el ASTRAL-2. El 4% de los pacientes con Gt2 no alcanzaron RVS, el 5% discontinuaron el tratamiento, el 8% abandonaron el seguimiento y el 1% fallecieron. En pacientes con Gts4-6, la tasa de RVS fue del 91% (análisis por protocolo), resultados consistentes con los del EC ASTRAL-1.

CONCLUSIONES

El régimen pangentotípico de SOF/VEL a dosis fijas durante 12 semanas, ha demostrado en los ECs y en vida real altos niveles de eficacia en el tratamiento de los pacientes infectados por VHC (>95%) con Gt 2 y 4-6, incluyendo a pacientes con cirrosis compensada o descompensada, en este último caso con RBV, o coinfección por el VIH. Además de una excelente tolerabilidad y una baja tasa de fracasos y/o suspensiones de tratamiento, lo que le confiere una ventaja sobre los regímenes previos con SOF (17) (tabla 4).

Tabla 4. Ventajas Potenciales de Sofosbuvir/Velpatasvir (16)

- Una píldora diaria.
- 12 semanas de tratamiento para todos los pacientes.
- No es necesaria la RBV.
- >95% de eficacia en todos los genotipos y en cualquier escenario clínico.
- Interacciones farmacológicas escasas.
- La presencia de cirrosis no es un predictor de fracaso virológico.
- La presencia de RAVs basales no afecta a la eficacia del fármaco.

CORRESPONDENCIA

Luis Morano
Av. de Madrid, 34 (Edif. Compostela), 5º H-I
Vigo-DP 36204
luis.morano.amado@gmail.com

Antonio Rivero
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

REFERENCIAS

1. Incorporated VP. INCIVEKTM (telaprevir) film coated tablets US Prescribing Information. Cambridge: Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 2013.

2. Merck Co Inc. VICTRELIS® (boceprevir) capsules for oral use. U.S. Prescribing Information. Whitehouse Station. Revised. September 2013.
3. Gonzalez-Grande R, Jimenez-Perez M, Gonzalez-Arjona C, Mostazo-Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1421-32.
4. US Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: US food and drug administration; 2016 [cited 2 oct. 2017]. FDA approves Epclusa for treatment of chronic hepatitis C virus infection. [over 2 screens]. Available form: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm508915.htm>.
5. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, et al. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):818-26.
6. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, et al. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):809-17.
7. Brieva T, Rivero A, Rivero-Juarez A. Pharmacokinetic drug evaluation of velpatasvir plus sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(4):483-90.
8. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-607.
9. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-17.
10. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618-28.
11. Wyles D, Brau N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of HCV in Patients Coinfected with HIV-1: an Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis.* 2017.
12. Buggisch P, Atanasov P, Wursthorn K, Stoehr A, Petersen J. Real-world effectiveness and cost per SVR of Sofosbuvir/Velpatasvir chronic hepatitis C treatment. Presented at the 52st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, Apr. 19-23, 2017. Abstract Sat 254.
13. Khalili M, Welzel TM, Lim JK, Lutchman GA, Nelson DR, HCV-TARGET, et al. Safety and efficacy of velpatasvir and sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of HCV genotypes 1-6: results of the HCV-TARGET Study. Presented at the 52st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, Apr. 19-23, 2017. Abstract Sat 222.
14. Flamm S, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Kowdley K, Milligan S, et al. Real-world treatment utilization and results in the renaissance of HCV Care: analyses of treatment for 7,550 Patients from the TRIO Network. Presented at the 52st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, Apr. 19-23, 2017. Abstract Sat 279.
15. Curry M, Bacon B, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, et al. Utilization of sofosbuvir/velpatasvir in genotype 2-6 HCV: real-world experience from the TRIO network. Presented at the 52st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, Apr. 19-23, 2017. Abstract PS 102.
16. Flam S, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Kowdley K, Milligan S, et al. Real-world patterns of therapy utilization and outcomes in 8,049 HCV patients: data from the TRIO network. Presented at the Liver Meeting (AASLD), Washington, Oct. 20-24, 2017. Abstract 1530.
17. Jackson WE, Everson GT. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(6):501-5.

Ocho semanas de sofosbuvir/ledipasvir: de los ensayos a la práctica clínica

Delgado Fernández M¹, Vivancos Gallego MJ²

1. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Regional de Málaga
2. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

RESUMEN

Las excelentes tasas de respuesta viral sostenida (RVS) conseguidas con 12 semanas de tratamiento con Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) en el estudio ION-1 en pacientes naïve con hepatitis C crónica genotipo 1 motivaron la puesta en marcha de estudios con esquemas terapéuticos más cortos. El estudio ION-3 demostró que 8 semanas de LDV/SOF en pacientes naïve sin cirrosis conseguía una tasa de RVS del 94%. Un análisis post-hoc puso de manifiesto que el riesgo de recaídas se reducía del 5 al 2% para aquellos pacientes con una carga viral basal inferior a los 6 millones de Unidades/ml. A diferencia de otras patologías, donde los datos de los ensayos clínicos con frecuencia no se reproducen plenamente en los pacientes de la vida real, los datos de RVS conseguidos con 8 semanas de tratamiento con LDV/SOF en pacientes naïve, no cirróticos y con viremias basales inferiores a los 6 millones de Unidades/ml han sido corroborados en diferentes y grandes cohortes americanas y europeas de práctica clínica real, sustentando el uso de esta pauta.

Palabras clave: Hepatitis C, Genotipo 1, naïve, antivirales, tratamiento, Ledipasvir/sofosbuvir

8 WEEKS OF SOF/LDV: FROM CLINICAL TRIALS TO CLINICAL PRACTICE

ABSTRACT

Excellent sustained viral response (SVR) rates shown with 12 weeks of treatment with Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) in ION-1 Study for naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 prompted clinical trials with shorter regimens. ION-3 Study disclosed a 94% SVR rate for 8 weeks of LDV/SOF in naïve non cirrhotic patients. A post-hoc analysis demonstrated that relapses lowered from 5 to 2% for those patients with a viral load under 6 millions of international units per milliliter at baseline. In contrast with other pathologies, where clinical trials data frequently are not fully reproduced in real life patients, SVR with 8 weeks of treatment with LDV/SOF for naïve, non cirrhotic patients with a viral load under 6 millions of units per milliliter at baseline has been corroborated in wide and different american and european cohorts in clinical real practice, supporting the use of this short regimen.

Key Words: Hepatitis C, Genotype 1, naïve, antiviral agent, treatment, Ledipasvir/sofosbuvir

INTRODUCCIÓN

Los antivirales de acción directa han revolucionado el tratamiento de la hepatitis C. La eficacia de la combinación ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) muestra tasas de respuesta viral sostenida (RVS) por encima del 95% con 12 semanas de tratamiento en todos los escenarios clínicos; con la excepción de

los pacientes cirróticos pretratados, donde la RVS se incrementa con 12 semanas de tratamiento mas ribavirina o prolongando el esquema terapéutico a 24 semanas^{1,2}. A estos resultados hay que añadir la muy buena tolerabilidad de este esquema terapéutico. Como consecuencia de estas elevadas tasas de RVS con LDV/SOF, se han intentado esquemas terapéuticos más cortos, a 8 semanas de tratamiento. A con-

tinuación, revisamos el ensayo clínico que respalda esta estrategia y aquellos estudios más voluminosos, publicados o presentados en congresos internacionales, corroborando estos resultados en vida real. Creemos que esta información puede ser relevante para aquellos médicos que tratan pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC).

ENSAYO CLÍNICO ION-3

En el estudio ION-3³, 647 pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 naive y no cirróticos se randomizaron 1:1:1 a ser tratados con LDV/SOF 12 semanas versus LDV/SOF 8 semanas, con o sin ribavirina. El 19% de los pacientes eran afroamericanos y el 80% estaban infectados por el subtipo 1a. En el 69% de los pacientes el grado de fibrosis fue estimado por biopsia hepática y el 19% de estos presentaban fibrosis grado 3. Los pacientes fueron así mismo estratificados en función del subtipo del VHC (1a vs 1b). El porcentaje de RVS de los pacientes tratados con LDV/SOF 8 semanas fue del 94%, frente al 93% de los tratados con LDV/SOF mas ribavirina 8 semanas, y al 95% de aquellos tratados con LDV/SOF 12 semanas. En ningún brazo se produjo escape viral intratratamiento, si bien las recaídas fueron del 5% entre los pacientes tratados 8 semanas, del 4% entre los tratados 8 semanas mas ribavirina, y del 1% entre los tratados 12 semanas. Diez de los ventitrés pacientes que recayeron, tenían sustituciones asociadas a resistencias (SAR) a NS5A basalmente. En cinco de ellos las quasiespecies con SAR eran minoritarias, pues estaban presentes en menos del 16% de los viriones genotipados. En los otros cinco, las SAR y el peso de las mismas en los viriones genotipados fueron las siguientes: L31M (19.2%), M28T (93.5%) y M28A (6.1%), Q30R (71%) Q30H (28.8%) y Y93H (24.6), Y93H (63.8%), Y93N (99%). Dado que el conocimiento de las SAR a NS5A hubiera podido modificar nuestra actitud terapéutica en solo 10 de los 643 pacientes (1.5%), consideramos que la determinación de resistencias basales a NS5A no es ni necesaria ni rentable. Por el contrario, cuando se determinaron las SAR a NS5A en los pacientes que habían recaído, estas estaban presentes en el 65% de los mismos (15/23) como quasiespecies mayoritarias (90-99%), habitualmente la M28T, la Q30R, la M31L y la Y93H. En un análisis post-hoc, se comprobó que las recaídas fueron bajas (2%) y similares por grupos de tratamiento para todos los pacientes con una carga viral basal inferior a los 6 millones de UI/ml, lo que apoya el tratamiento con 8 semanas de LDV/

SOF para todos aquellos pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 naive, no cirróticos con cargas virales basales inferiores a los 6 millones de UI/ml. La tolerancia de la combinación de LDV/SOF en este estudio fue muy buena.

COHORTES EN VIDA REAL

Múltiples estudios analizando las tasas de curación del VHC genotipo 1 en pacientes tratados con LDV/SOF 8 semanas en vida real ofrecen resultados similares a los del estudio ION-3 para pacientes naive, no cirróticos y con viremias basales inferiores a los 6 millones de UI/ml, con unas tasas de respuesta viral sostenida o persistencia de la carga viral indetectable tras 12 semanas de tratamiento (RVS12) entre el 92.8 y el 98.9%, como se muestra en la tabla 1 adjunta. El análisis del brazo tratado con LDV/SOF 8 semanas en el ION-3 es por intención de tratar. El análisis del estudio de Backus⁴ solo incluye aquellos pacientes con al menos datos de RVS a las 10 semanas de concluido el tratamiento, incluyendo los fallecidos durante el tratamiento. El análisis del estudio de Lai⁵ excluye los abandonos por motivos médicos y a los pacientes con datos virológicos incompletos. El análisis de la plataforma Trio Health's Innovation⁶ es por intención de tratar. El análisis del estudio de Kowdley⁷ y del HCV-Target⁸ solo incluye pacientes que han completado el tratamiento y el seguimiento virológico. Las características demográficas del HCV-Target son las correspondientes a los 305 pacientes a los que se les pautaó 8 semanas de LDV/SOF. Por último, el análisis del Registro de Hepatitis C⁹ y de la cohorte GECCO¹⁰, ambos alemanes, solo incluyen pacientes que han completado el tratamiento y el seguimiento virológico.

La mayoría de los estudios de pacientes tratados en la vida real han evidenciado que si se cumplen los criterios de no haber sido tratados previamente del VHC, no tener cirrosis y tener una viremia basal inferior a los 6 millones de UI/ml las tasas de RVS12 son similares se traten con 8 o 12 semanas de LDV/SOF. Un análisis reciente sobre 2.603 Veteranos tratados con LDV/SOF en Seattle, evidenció una tasa de RVS12 del 96% para ambos esquemas terapéuticos. Entre aquellos tratados 8 semanas con determinación de la viremia en la semana 4 de tratamiento se comprobó que una minoría de pacientes (50/846, 6%), aquellos con viremias cuantificables por encima de 42 UI/ml en semana 4 de tratamiento, tuvieron unas tasas de RVS 12 algo inferiores, del 90%¹¹. Estos resultados se muestran en detalle en la tabla 2.

Tabla 1. Resultados en ensayo clínico y en cohortes vida real 8 semanas LDV/SOF

Estudio	ION-3 ³	Backus ⁴	Lai ⁵	Trio ⁶	Kowdley ⁷	HCVTarget ⁸	DHC-R ⁹	Gecco ¹⁰
País	EEUU	EEUU	EEUU	EEUU	EEUU/ RFA	EEUU/RFA	RFA	RFA
N	215	3664	377	252	634	282	976	245
Edad (media)	53	61.4	59	57	56	58	50	50
% >65 años	8.8	29.2		25.8	17.8			
% G1 a	79.5	73.8	60	69.4	64.4	65		
VIH/VHC (n)	0	91	0	3	16	1	91	35
CV>6 M UI/ml (%)	0	2.7	0	3.1	8.1	4	3	7.7
Cirrosis (%)	0	0.5-10.3	1	0	0	1	2.4	1.2
Exp Tx (%)	0	4.3	1	0	0	4	8	15.5
RVS VHC/Coinf %		94.5			100		96.1	96.4
RVS < o > 65 a %	94.4/89.5	92.8			98.2/97.3			
RVS < o > 6 M UI/ml (%)		93.2/79.4			97.9/100			
RVS12 (G1a/G1b)	93/97.7	92/95.1		95.9/94.2	97.9/99			
RVS12 (%)	94	92.8	93.6	95.2	98.1	96.1	98	98.9
RVS F0	90.9			95.2	100			
RVS F1	96.8			97.4	98.4			
RVS F2	93			94.6	99.6			
RVS F3	96.6			96.8	94.1			

Exp Tx = Porcentaje de pacientes pretratados; RVS VHC/Coinf = Porcentaje de RVS12 en coinfectados; RVS < o > 65 a = Porcentaje de RVS12 en menores o mayores de 65 años; RVS12 < o > 6 M UI/ml = Porcentaje de RVS12 en pacientes con menos o más de 6 millones de UI/ml como viremia basal; RVS12 (G1a/G1b) = Porcentaje de RVS12 en pacientes genotipo 1a o 1b

En nuestra opinión, esto no justifica el determinar sistemáticamente la viremia en la semana 4 intratamiento.

En la cohorte de Veteranos de Los Ángeles, 8 semanas de LDV/SOF ± Ribavirina, consiguió una tasa de RVS12 del 93%, sobre una base de 1.747 pacientes tratados¹². Grandes análisis poblacionales, como el llevado a cabo en California sobre 3664 pacientes con hepatitis C genotipo 1 tratados con LDV/SOF 8 semanas, han puesto de manifiesto que la presencia de trastornos psiquiátricos de base como depresión, enfermedad bipolar, ansiedad, estrés postraumático o esquizofrenia no alteraron las tasas logradas de RVS12. Tampoco influyó la drogadicción activa ni el enolismo. Sin embargo, la tasa de RVS12 fue algo menor en los pacientes diabéticos y

en los tratados con inhibidores de la secreción ácida gástrica, tanto con antiH2 como con inhibidores de la bomba de protones⁴. Así mismo, el registro alemán de pacientes tratados de hepatitis C ha evidenciado tasas de RVS12 del 98.7% con 8 semanas de LDV/SOF en pacientes sometidos a tratamientos sustitutivos de opiáceos. El grueso de los pacientes tratados 8 semanas son naive, no cirróticos y con viremias basales inferiores a los 6 millones de UI/ml⁹. Estos datos coinciden con los descritos en un subanálisis de los estudios ION, donde los pacientes que recibían tratamiento sustitutivo a opiáceos (70) tenían similares probabilidades de completar el tratamiento, adherencia, RVS y de desarrollo de efectos adversos que aquellos que no lo precisaron (1882), sin reinfecciones en las primeras 24 de seguimien-

Tabla 2: Comparación de la RVS12 con 8 semanas vs 12 semanas de tratamiento, en función de la carga viral en semana 4 para pacientes infectados con hepatitis C genotipo 1 sin cirrosis, naive y con viremias basales por debajo de los 6 millones de UI/ml¹¹

Regimen	RVS12
Carga viral en semana 4: Indetectable	
LDV/SOF 8 sem n=646	95.8%
LDV/SOF 12 sem n=412	96.6%
Carga viral en semana 4: Detectable pero no cuantificable	
LDV/SOF 8 sem n=677	95.6%
LDV/SOF 12 sem n=524	97.5%
Carga viral en semana 4: Detectable y cuantificable por debajo de 42 UI/ml	
LDV/SOF 8 sem n=73	95.9%
LDV/SOF 12 sem n=128	93%
Carga viral en semana 4: Detectable y cuantificable por encima de 42 UI/ml	
LDV/SOF sem 8 n=50	90%
LDV/SOF sem 12 n=93	92.5%

to¹³. Excelentes resultados también ha demostrado un ensayo clínico llevado a cabo en Rusia y Estonia, en 67 pacientes mono infectados naive no cirróticos mayoritariamente infectados por VHC genotipo 1b tratados con LDV/SOF 8 semanas, con tasas de RVS del 100%¹⁴. Los datos más importantes en vida real con LDV/SOF 8 semanas en pacientes españoles, en un análisis en tratamiento, suponen una tasa de RVS del 94.5% en pacientes no cirróticos (74/78) y del 78.6% en pacientes cirróticos (11/14), estos últimos claramente insatisfactorios¹⁵. Un metaanálisis reciente en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana ha demostrado excelentes tasas de RVS (93-100%) con 8 semanas de LDV/SOF en naive, no cirróticos, con viremias basales inferiores a los 6 millones de UI/ml¹⁶. En el ensayo clínico llevado a cabo en Rusia y Estonia, también se trataron con LDV/SOF 8 semanas 59 pacientes coinfectados por VHC naive no cirróticos, el 75% genotipo 1b, el 93% con viremias basales inferiores a los 6 millones de UI/ml, con tasas de RVS del 97%. Los dos pacientes que recayeron eran genotipo 1a y uno tenía la carga viral superior a los 6 millones de UI/ml¹⁴. Los datos más importantes en vida real con LDV/SOF 8 semanas en pacientes coinfectados españoles son los del estudio Madrid-CoRe, sobre pacientes con VHC genotipo 1 no cirróticos, mayoritariamente G1a, con una tasa de RVS del 91.4% (85/93) por intención de tratar, incrementada al

93.4% si se excluyen dos abandonos no por efectos adversos¹⁷. Si bien el análisis post-hoc del estudio ION-3 sugirió un dintel de 6 millones de UI/ml para indicar 8 o 12 semanas de tratamiento, algunos autores no encuentran justificación para mantener este umbral, que consideran un artefacto estadístico, por la nula significación para puntos de corte inmediatamente superiores o inferiores a los 6 millones de UI/ml, por la variabilidad de la determinación de la viremia y por el bajo tamaño muestral¹⁸. Así, el Servicio Nacional de Salud inglés considera el tratamiento a 8 semanas para todos los pacientes naive no cirróticos, con independencia de la carga viral basal¹⁸, al igual que la ficha técnica de la EMA¹⁹. Sin embargo, la ficha técnica de la FDA recomienda considerar el uso de 8 semanas de LDV/SOF para pacientes naive, no cirróticos y con una viremia basal inferior a los 6 millones de UI/ml²⁰. En el paciente coinfectado por el VIH, las guías de la European AIDS Clinical Society recomiendan el tratamiento con 8 semanas de LDV/SOF para pacientes naive, <F3 y con cargas virales basales inferiores a los 6 millones de UI/ml²¹. Por el contrario la American Association for the Study of Liver Diseases y la Infectious Diseases Society of America no recomiendan acortar el tratamiento a 8 semanas con LDV/SOF para los pacientes coinfectados²². Otras de las ventajas del acortamiento del tratamiento son sus importantes repercusiones económicas.

CORRESPONDENCIA

Marcial Delgado Fernández
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Re-
gional de Málaga
med006803@gmail.com

María Jesús Vivancos Gallego
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ra-
món y Cajal, Madrid
mjesus.vivancos@gmail.com

REFERENCIAS

1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al for ION-1 investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1889-98.
2. Afdhal N, Reddy R, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al for ION-1 investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93.
3. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al, for ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-88.
4. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness and predictors of sustained virological response with all-oral-therapy in 21,242 hepatitis C genotype-1 patients. *Antivir Ther* 2016; DOI: 10.3851/IMP3117
5. Lai JB, Witt MA, Pauly MP, Ready J, Allerton M, Seo S, et al. Eight- or 12-Week Treatment of Hepatitis C with Ledipasvir/ Sofosbuvir: Real-World Experience in a Large Integrated Health System. *Drugs*. 2017;77:313-8. DOI 10.1007/s40265-016-0684-y
6. Curry MP, Tapper EB, Bacon B, Dieterich D, Flamm SL, Guest L, et al. Effectiveness of 8- or 12-weeks of ledipasvir and sofosbuvir in real-world treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;1-9. DOI: 10.1111/apt.14204
7. Kowdley KV, Sundaram, V, Jeon CY, Qureshi, Latt NL, Sahota A, et al. Eight Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir Is Effective for selected Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2017;65:1094-1103.
8. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, HCV-TARGET Study Group, et al. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response. *Gastroenterology* 2016;151:1131-40. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.004
9. Buggisch P, Böker K, Günther R, Teuber G, Klinker H, German Hepatitis C-Registry, et al. 8 weeks treatment under real life conditions with Ledipasvir/Sofosbuvir in HIV co-infected treatment-naïve HCV genotype 1 infected patients with similar results to mono-infected HCV patients: data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *AASLD 2016, Nov 11-5*. Boston, USA.
10. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis*. 2016; 63(10): 1320-1324. DOI: 10.1093/cid/ciw567
11. Johnson K, Green PK, Ioannou GN. Implications of HCV RNA level at week 4 of direct antiviral treatments for hepatitis C. *J Viral Hepat* 2017; DOI: 10.1111/jvh.12731
12. Fox DS, McGinnis JJ, Tonnu-Mihara IQ, McCombs JS. Comparative treatment effectiveness of direct acting antiviral regimens for hepatitis C: Data from the Veterans administration. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 32 (2017) 1136-1142. DOI: 10.1111/jgh.13652
13. Grebely J, Mauss S, Brown A, Bronowicki JP, Puoti M, Wyles D, et al. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ION Trials. *CID* 2016; 63: 1405-11. DOI: 10.1093/cid/ciw580
14. Isakov V, Gankina N, Salupere R, Chulanov V, Kozhevnikova G, Zilmer K, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir for 8 Weeks Results in High SVR Rates in Treatment-Naïve Patients With Chronic HCV Infection and HIV/HCV Coinfection. *AASLD Boston 2016, Poster 2030*.
15. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruíz-Antorán, Fernández I, Perelló C, Gea F, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a spanish real-world cohort. *Journal of Hepatology* 2017; 66: 1138-48.

16. Ruane P, Buggisch P, Moreno A, Isakov V, Backus L, Ain D, et al. Real World Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir for 8 weeks in patients coinfecting with HCV GT1 and HIV-1. ID Poster 2017, IDSA, Oct-4-8, 2017, San Diego.
17. Berenguer J, Moreno A, Martín-Carbonero L, Domínguez L, Aldámiz-Echevarría T, Gil-Martín A, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir for 8 or 12 weeks in GT1 HCV-infected treatment-naïve, non-cirrhotic patients with HIV infection: Real-world experience from the MADRID-CoRe Study. HIV Drug Therapy Glasgow 2016, Poster 284.
18. O'Brien TR, Feld, JJ, Kottlilil, S, Pfeiffer, RM. No Scientific Basis to Restrict 8 Weeks of Treatment with Ledipasvir/Sofosbuvir to Patients with HCV RNA <6,000,000 IU/ml. Hepatology 2016, 63 (1): 28-30. DOI: 10.1002/hep.28292
19. Ficha Técnica Harvoni, EMA. Acceso: 4 dic 2017.
20. Ficha Técnica Harvoni, FDA. Acceso: 4 dic 2017.
21. Guía Clínica EACS 2017, Versión 9. P. 84. oct. 2017. Acceso: 4 dic 2017.
22. AASLD/IDSA HCV Guidance, en hcvguidelines.org. 21 Sept 2017. Acceso: 4 dic 2017.

Farmacocinética, perfil de seguridad e interacciones de los regímenes basados en Sofosbuvir

Laguno M¹, Martínez Rebollar M¹, de los Santos Gil I²

1. Servicio de infecciones. Hospital Clínico. Barcelona.
 2. Servicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid
-

RESUMEN

Sofosbuvir (SOF) es un profármaco nucleotídico que se metaboliza ampliamente. El metabolito activo se forma en los hepatocitos y no se encuentra en el plasma. El principal metabolito (>90 %), GS-331007, es inactivo. SOF se elimina principalmente a través de los riñones (la mayoría, 80%, como GS-331007). SOF y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de UGT1A1 ni de las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Los ensayos clínicos fase III y diferentes cohortes de vida real publicadas hasta la fecha sugieren que los regímenes de tratamiento basados en SOF para los pacientes infectados por el VHC con o sin cirrosis son efectivos y seguros. La tasa de abandono a la terapia por efectos adversos es ínfima (<1%). Los efectos secundarios más frecuentemente recogidos en los ensayos clínicos son la fatiga, la cefalea y las náuseas. SOF es sustrato del transportador de fármacos glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), aunque GS-331007 no lo es. La administración conjunta de SOF con fármacos que sean potentes inductores de la P-gp está contraindicada debido al potencial descenso de las concentraciones plasmáticas de SOF por disminución de la absorción intestinal. No se recomienda la administración conjunta de SOF con fármacos inductores moderados de la P-gp. Debido a las vías metabólicas comentadas, las interacciones farmacológicas de SOF son escasas, y son pocos los fármacos que están contraindicados conjuntamente.

Palabras clave: Sofosbuvir, interacciones, farmacocinética, seguridad

PHARMACOKINETIC, SAFETY PROFILE AND DDI INTERACTIONS OF SOFOSBUVIR-BASED REGIMENS

ABSTRACT

Sofosbuvir (SOF) is a nucleotide prodrug that is extensively metabolized. The active metabolite is produced in hepatocytes and is not found in plasma. The main metabolite (> 90%), GS-331007, is inactive. SOF is eliminated primarily through the kidneys (most, 80%, such as GS-331007). SOF and GS-331007 are neither substrates nor inhibitors of UGT1A1 nor of the enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. Phase III clinical trials and different real-life cohorts published to date suggest that SOF-based treatment regimens are effective and safe in HCV-infected patients with or without cirrhosis. The rate of withdrawal of therapy due to adverse effects is negligible (<1%). The most frequently reported side effects in clinical trials are fatigue, headache and nausea. SOF is a substrate of the drug transporter P glycoprotein (P-gp) and of the breast cancer resistance protein (BCRP), although GS-331007 is not. Co-administration of SOF with drugs that are potent inducers of P-gp is contraindicated due to the potential decrease in SOF plasma concentrations due to decreased intestinal absorption. Co-administration of SOF with moderate inducers of P-gp is also not recommended. Due to the metabolic pathways discussed, the pharmacological interactions of SOF are very scarce, and few concomitant drugs are contraindicated.

Keywords: Sofosbuvir, interaction, pharmacokinetics, safety

Farmacocinética de Sofosbuvir

Sofosbuvir (SOF) es un profármaco nucleotídico que se metaboliza ampliamente. El metabolito activo se forma en los hepatocitos y no se encuentra en el plasma. El principal metabolito (>90 %), GS-331007, es inactivo. Se forma a través de vías secuenciales y paralelas a la formación del metabolito activo (1-3). SOF en la actualidad es coformulado con Ledipasvir (LDV) o Velpatasvir (VEL) con o sin Voxilaprevir (VOX). La absorción de estas pautas basadas en SOF no se ven afectadas por los alimentos de manera significativa (4).

Tras la administración por vía oral de SOF se alcanzan las concentraciones plasmáticas pico de SOF y GS-331007 al cabo de 0.5-1 y 3 h post dosis, respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es 61-65% (1-3) y de más del 99.8% para LDV y VEL. SOF se elimina principalmente a través de los riñones (la mayoría, 80%, como GS-331007) (1-3). LDV no se metaboliza por los isoenzimas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 humanas. Se han observado datos indicativos de un metabolismo oxidativo lento a través de un mecanismo desconocido. En cambio VEL es un sustrato del CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 con recambio lento. Después de una dosis única de SOF, el 80% se recupera en la orina y 14% en las heces (5,6). La eliminación de LDV y VEL es principalmente biliar. La vida media plasmática de SOF es de 0.5 h, y no se ve significativamente alterada por la edad (18-82 años), raza o género (5,6)

SOF y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de UGT1A1 ni de las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 (1-3).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y severa (clase Child-Pugh C), la administración de SOF 400 mg durante 7 días aumentó el AUC SOF en un 126% y 143%, respectivamente, (7,8). Sin embargo, no se requiere ajuste de dosis en esta situación de SOF/LDV ni SOF/VEL.

En pacientes con enfermedad renal leve, moderada o grave las AUC de GS-331007 aumentan en un 56%, 90% y 456%, respectivamente. Por esta razón SOF se debe evitar en pacientes con tasas estimadas de filtración glomerular de menos de 30 ml/min (ver más abajo apartado pacientes con insuficiencia renal). La hemodiálisis puede eliminar eficazmente (53 % de tasa de extracción) el principal metabolito circulante GS-331007. Una sesión de 4 horas de hemodiálisis elimina aproximadamente el 18 % de la dosis administrada (9,10).

Perfil de seguridad de las pautas basadas en SOF

Los ensayos clínicos fase III (11) y diferentes cohortes de vida real publicadas hasta la fecha sugieren que los regímenes de tratamiento basados en SOF para los pacientes infectados por el VHC con o sin cirrosis son efectivos y seguros.

La tasa de abandono a la terapia por efectos adversos es ínfima (<1%). Los efectos secundarios más frecuentemente recogidos en los ensayos clínicos y que se han confirmado en estudios post comercialización, como el presentado recientemente de los datos reportados a la FDA (12), son la fatiga, la cefalea y las náuseas (ver tabla 1).

A pesar de que la información disponible es extensa, sigue siendo importante mantener la alerta y recoger la experiencia acumulada para detectar posibles acontecimientos adversos raros o interacciones farmacológicas que pueden ocurrir en situaciones clínicas poco frecuentes. En este sentido, se revisan a continuación algunos escenarios concretos.

Población pediátrica: Existe poca información del uso de antivirales de acción directa en niños y adolescentes (13). En el 2017, las agencias reguladoras FDA y EMA han aprobado la asociación de SOF con ribavirina (RBV) y la combinación de SOF/LDV para el tratamiento de niños mayores de 12 años con infección crónica por VHC. Asimismo, recientemente se ha publicado un estudio en niños trasplantados de riñón donde se muestra una elevada tasa de eficacia y seguridad de las pautas basadas en SOF (14).

Población anciana: La experiencia acumulada demuestra como los regímenes basados en SOF son eficaces y seguros (15-16).

Población de raza negra y asiática: Los ensayos clínicos se han realizado predominantemente en paciente de raza blanca. Estudios poblacionales han mostrado como estas pautas son eficaces y seguras en pacientes de raza negra (17) y asiáticos (18).

Pacientes con insuficiencia renal (IR): En la IR leve o moderada existe evidencia de un buen perfil de tolerancia del fármaco (19). Inicialmente se recomendó precaución en el uso de SOF en el paciente con IR crónica grave o nefropatía terminal; posteriormente se han presentado datos que avalan el uso del fármaco a dosis completas con similar eficacia y seguridad a los observados en la población general (20).

Pacientes con cirrosis descompensada y trasplante hepático: Un estudio presentado en el último congreso de la sociedad europea de trasplantes (21) demuestra que el tratamiento con LDV/SOF + RBV fue generalmente seguro y bien tolerado, independientemente del grado de descompensación o si los pacientes se encontraban antes o después del trasplante. Asimismo,

Tabla 1: Reacciones adversas a pautas basadas en SOF (según fichas técnicas)*:

	SOF (Sovaldi®)+RBV	SOF/LED (Harvoni®)	SOF/VEL (Epclusa®)	SOF/VEL/VOX (Vosevi®)
Muy frecuentes (≥1/10pac)	cefalea fatiga, irritabilidad náuseas insomnio	cefalea fatiga	cefalea fatiga náuseas	cefalea náuseas, diarrea
Frecuentes (≥1/100pac)	molestias abdominales, estreñimiento, dispepsia espasmos musculares, mialgias alopecia, sequedad cutánea, prurito artralgias, dolor de espalda, pirexia, astenia depresión, alteraciones de la atención disnea, tos			dolor abdominal, disminución del apetito, mialgias

SOF: sofosbuvir; LED: ledipasvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir; RBV: ribavirina
*http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141117130011/anx_130011_es.pdf
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138516/anx_138516_es.pdf

el estudio ASTRAL-4 demostró la eficacia y seguridad de la combinación de SOF/VEL en pacientes con cirrosis descompensada. (22)

Embarazo y lactancia: Existen datos limitados del uso de SOF durante el embarazo (menos de 300 casos) y, por el momento, se desaconseja su uso en gestantes. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que los metabolitos de SOF se excretan en la leche materna y no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, SOF no debe utilizarse durante la lactancia.

Interacciones de los regímenes basados en SOF

Tanto SOF como su metabolito GS-331007 no son ni inhibidores ni sustrato del citocromo P (CYP) ni de la enzima UGT1A1. SOF es sustrato del transportador de fármacos glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), aunque GS-331007 no lo es (1, 23-24).

La administración conjunta de SOF con fármacos que sean potentes inductores de la P-gp está contraindicada debido al potencial descenso de las concentraciones plasmáticas de SOF por disminución de la absorción intestinal. Tampoco se recomienda la administración conjunta de SOF con fármacos inductores moderados de la P-gp (1, 23-24).

La administración concomitante de SOF con medicamentos que inhiben la P-gp o la BCRP puede

aumentar las concentraciones plasmáticas de SOF sin incrementar las de GS-331007, por lo que se pueden administrar conjuntamente. Ni SOF ni GS-331007 son inhibidores de la P-gp ni de la BCRP, por lo que no es previsible que aumenten la exposición a los medicamentos que son sustratos de estos transportadores (1, 23-24).

Debido a las vías metabólicas comentadas, las interacciones farmacológicas de SOF son escasas, y son pocos los fármacos cuyo uso conjunto está contraindicado. Una interacción que se comunicó tras la comercialización fue la de la administración con Amiodarona, dando lugar en 9 pacientes a la presencia de bradiarritmias, con necesidad de implantación de marcapasos en algunos de ellos (25-26), a través de un mecanismo fisiopatológico hasta ahora desconocido, lo que ha llevado a que en la ficha técnica se mencione que se utilice solo si no hay otra alternativa disponible y con una estrecha vigilancia. En la tabla 2 se exponen las interacciones más relevantes de SOF y de las pautas basadas en SOF las de los fármacos que están contraindicados, y algunas otras de importancia clínica. Toda interacción que se haya identificado de forma individual con SOF afectará a la combinación con otros fármacos. Para una revisión más exhaustiva se recomienda la página web de la Universidad de Liverpool (27).

Tabla 2: interacciones medicamentosas más relevantes de SOF y de las pautas basadas en SOF (según fichas técnicas)*:

	SOF	SOF/LED (Harvoni®)	SOF/VEL (Eplusa®)	SOF/VEL/VOX (Vosevi®)
Antiarrítmicos				
Amiodarona Dronedarona	Se recomienda vigilancia estrecha si se administra conjuntamente (ver texto)	Se recomienda vigilancia estrecha si se administra conjuntamente (ver texto)	Se recomienda vigilancia estrecha si se administra conjuntamente (ver texto)	Se recomienda vigilancia estrecha si se administra conjuntamente (ver texto)
Antibióticos				
Isoniacida	Potencial interacción de intensidad leve. No requiere ajuste de dosis	Potencial interacción de intensidad leve. No requiere ajuste de dosis	Potencial interacción de intensidad leve. No requiere ajuste de dosis	Potencial interacción de intensidad leve. No requiere ajuste de dosis
Rifabutina Rifapentina Rifampicina	Combinación contraindicada (potentes inductores de la P-gp)	Combinación contraindicada (potentes inductores de la P-gp)	Combinación contraindicada (potentes inductores de la P-gp)	Combinación contraindicada (potentes inductores de la P-gp)
Resto de antibióticos	No es de esperar interacción significativa			
Antiepilépticos				
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína Primidona Rufinamida	Combinación contraindicada (potentes inductores de la P-gp)	Combinación contraindicada (potentes inductores de la P-gp)	Combinación contraindicada (potentes inductores de la P-gp)	Combinación contraindicada (potentes inductores de la P-gp)
Agentes gastrointestinales				
Antiácidos incluido hidróxido de aluminio	Potencial interacción de intensidad leve. No requiere ajuste de dosis	Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Harvoni	Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Eplusa	Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Vosevi
Inhibidores de la bomba de protones	Usar dosis de 20 mg de omeprazol y administrar a la vez que SOF	Usar dosis de 20 mg de omeprazol y administrar a la vez que Harvoni	Eplusa se debe administrar con alimentos y se debe tomar 4 horas antes del inhibidor de la bomba de protones a dosis máximas similares a omeprazol 20 mg	Pueden administrarse en una dosis que no supere a la equivalente a omeprazol 20 mg
Nuevos antivirales frente al virus C				
Glecaprevir Pibrentasvir	No se requiere ajuste de dosis (28)			
Hierbas				
Hierba de San Juan	Combinación contraindicada (potente inductor de la P-gp)	Combinación contraindicada (potente inductor de la P-gp)	Combinación contraindicada (potente inductor de la P-gp)	Combinación contraindicada (potente inductor de la P-gp)

	SOF	SOF/LED (Harvoni®)	SOF/VEL (Epclusa®)	SOF/VEL/VOX (Vosevi®)
Fármacos antirretrovirales				
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	No es necesario ajustar la dosis	Vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el TDF (sobre todo insuficiencia renal)	Vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el TDF (sobre todo insuficiencia renal)	Vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el TDF (sobre todo insuficiencia renal)
Efavirenz	No es necesario ajustar la dosis	No es necesario ajustar la dosis	No se recomienda la administración concomitante	No se recomienda la administración concomitante
Atazanavir	No es necesario ajustar la dosis	No es necesario ajustar la dosis	No es necesario ajustar la dosis	No se recomienda la administración concomitante
Atazanavir o Darunavir potenciado con ritonavir + emtricitabina/ TDF	No es necesario ajustar la dosis	Se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente	No es necesario ajustar la dosis	No es preciso ajustar la dosis de Darunavir (no se recomienda la administración concomitante con Atazanavir)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ TDF	No es necesario ajustar la dosis	Se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente	No es necesario ajustar la dosis	No es preciso ajustar la dosis
Nuevos antirretrovirales				
Doravirina	Se pueden coadministrar (29)			
Inmunosupresores				
Etanercept	Potencial interacción de intensidad leve. No requiere ajuste de dosis	Potencial interacción de intensidad leve. No requiere ajuste de dosis	Potencial interacción de intensidad leve. No requiere ajuste de dosis	Potencial interacción de intensidad leve. No requiere ajuste de dosis
Hipolipemiantes				
Atorvastatina	Se pueden coadministrar (30)	Cuando se administran de forma concomitante, se debe instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatina si es necesario	Cuando se administran de forma concomitante, se debe instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatina si es necesario	No se recomienda la administración concomitante
Rosuvastatina	Se pueden coadministrar	La administración concomitante está contraindicada	Se puede administrar con Epclusa a una dosis que no supere los 10 mg	La administración concomitante está contraindicada

LED: ledipasvir; VOX: voxilaprevir

*http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141117130011/anx_130011_es.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138516/anx_138516_es.pdf

CORRESPONDENCIA

Ignacio de los Santos Gil.
Hospital Universitario de la Princesa.
C/ Diego de León, 62. 28006 Madrid

Montse Laguno
Hospital Clínico de Barcelona

María Martínez Rebollar
Hospital Clínico de Barcelona

REFERENCIAS

- Gilead Sciences International Ltd. Sovaldi: EU summary of product characteristics. 2017 [Internet]. Cambridge: Gilead; 2017 [consulta 20 oct. 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
- Brieva T, Rivero A, Rivero-Juárez A. Pharmacokinetic drug evaluation of velpatasvir plus sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13 (4): 483-90. doi: 10.1080/17425255.2017.1292253. Epub 2017 Feb 20. Review.
- Cuenca-López F, Rivero A, Rivero-Juárez A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sofosbuvir and ledipasvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13(1): 105-112. Epub 2016 Nov 14. Review.
- 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 sofosbuvir/velpatasvir fixed-dose combination tablet. *Clin Pharm Ther* 2016; 99 (suppl): S43-S44
- Keating GM. Sofosbuvir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C. *Drugs* 2014; 74 (10): 1127-46
- Mariño Z, Van Bömmel F, Fornis X, Berg T. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C. *Gut* 2014; 63 (2): 207-15.
- Rose L, Bias TE, Mathias CB, Trooskin SB, Fong JJ. Sofosbuvir: a nucleotide NS5B inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 48: 1019-29.
- Lawitz E, Rodríguez-Torres M, Cornpropst MT, Denning JM, Clemons D, McNair L, et al. The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and antiviral activity of PSI-7977 in hepatitis C infected subjects treated for seven days [abstract 1130]. *J Hepatol* 2012; 56 (suppl 2): S445-S446.
- Smolders EJ, De Kanter CT, Van Hoek B, Arends JE, Drenth JP, Burger DM. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of hepatitis c virus drugs in patients with liver and/or renal impairment. *Drug Saf* 2016; 39 (7): 589-611
- Herbst DA Jr, Reddy KR. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 527-36
- Yang YM, Choi EJ. Efficacy and safety outcomes of sofosbuvir-based treatment regimens for hepatitis C virus-infected patients with or without cirrhosis from phase III clinical trials. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 477-97.
- Ali AK. Postmarketing safety profile of ledipasvir/ sofosbuvir chronic HCV infection therapy. 32nd Annual International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management of the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) Abstract 745. Dublin, 2016
- Indolfi G, Thorne C, El Sayed MH, Giaquinto C, González-Peralta RP. The Challenge of Treating Children With Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64 (6): 851-4.
- Huysentruyt K, Stephenne X, Varma S, et al. Sofosbuvir/ledipasvir and ribavirin tolerability and efficacy in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2017; 23 (4): 552-3.
- Saab S, Park SH, Mizokami M. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 hepatitis C in subjects aged 65 years or older. *Hepatology* 2016; 63 (4): 1112-9.
- Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, Takahashi K, Higashi N, Kawano A, Dohmen K, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir and ribavirin for elderly patients with HCV genotype 2 infection. 2016 International Liver Congress of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Abstract: SAT-140. Barcelona, 2016
- Wilder JM, Jeffers LJ, Ravendhran N, Shiffman ML, Poulos J, Sulkowski MS, et al. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir in black patients with hepatitis C virus infection: A retrospective analysis of phase 3 data. *Hepatology* 2016; 63 (2): 437-44.
- Cho Y, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoo JH, Kim YJ. Sofosbuvir-based therapy for patients with chronic hepatitis C: Early experience of its efficacy

- and safety in Korea. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21 (4): 358-64.
19. Durand F, Pianko S, Ni L, De Oertel S, McNally J, Brainard DM, et al. Safety of sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic HCV infection in patients with mild or moderate renal impairment. 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Boston, 2016.
 20. Nazario HE, Modi AA, Ndungu M, Ramírez R, Tujague L, Weinstein JS. Full dose, daily sofosbuvir treatment in end-stage renal disease: tolerability & safety of largest ESRD patient cohort exposed to this drug. 2017 International Liver Congress of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Amsterdam, 2017.
 21. Samuel D, Manns M, Fornis X, Flamm SL, Reddy KR, Denning J, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe in >600 decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: an integrated safety analysis of the SOLAR 1 and SOLAR 2 trials. 17th Congress of European Society for Organ Transplantation (ESOT) Oral presentation, 52. Bruselas, 2015
 22. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, ASTRAL-4 Investigators, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2618-28
 23. Greig SL. Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs* 2016; 76: 1567-78.
 24. Nkuize M, Sersté T, Buset M, Mulkay JP. Combination ledipasvir-sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review and clinical perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 861-72
 25. Diana M, Brainard M, McHutchison JG. Gilead Sciences, the manufacturer of sofosbuvir, replies. *N Engl J Med* 2015; 373: 1888
 26. Fontaine H, Lazarus A, Pol S, Pecriaux C, Bagate F, Sultanik P, et al. Bradyarrhythmias associated with sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med* 2015; 373; 1886-8
 27. Hep C Drug interactions.[Internet] Universidad de Liverpool. [citado 20 oct. 2017]. Disponible en <http://www.hep-druginteractions.org/checker>
 28. Kosloski MP, Dutta S, Ding B, Wang S, Kort J, Liu W. Drug-drug interactions between next generation direct acting antivirals ABT-493 and ABT-530 with sofosbuvir. Abstract presentado al 117th Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (AS-CPT) 2016.
 29. Ankrom W, Yee K, Triantafyllou I. Doravirine does not have a clinically meaningful pharmacokinetic interaction with ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®). Abstract presentado al 18th International Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy 2017.
 30. Begley R, Mogalian E, McNabb B, Shen G, Lee S, Ling J, et al. Evaluation of drug-drug interaction potential between sofosbuvir/velpatasvir and atorvastatin. Abstract presentado al 18th International Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy 2017.

Perfil de resistencias de los regímenes basados en sofosbuvir e implicaciones en pacientes que han fallado a un antiviral de acción directa

García F¹, García Deltoro M²

¹ Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario San Cecilio-Campus de la Salud, Avenida de la Ilustración S/N, 18016, Granada

² Unidad de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General de Valencia

RESUMEN

Sofosbuvir es un antiviral de acción directa (AAD) que inhibe la acción de la polimerasa NS5B; es el AAD comercializado con mayor barrera genética, el fármaco frente al que se han descrito menor número de sustituciones asociadas a resistencia (RAS), y el que selecciona menor proporción de RAS cuando no se alcanza respuesta viral sostenida (RVS). Cuando se falla a un régimen que incluye Sofosbuvir, los pacientes se pueden rescatar con un nuevo régimen sin necesidad de intercambiarlo. Esta es la principal y más importante implicación clínica que, a nivel virológico, presenta Sofosbuvir frente al resto de AADs. Aunque hasta el momento el rescate de los pacientes que fallan, guiado por resistencias o no, ha conseguido tasas de RVS cercanas al 90%, la llegada de la nueva combinación de sofosbuvir con velpatasvir y voxilaprevir supondrá la gran revolución en el tratamiento de rescate. Esta combinación ha demostrado en ensayos clínicos tasas de RVS en rescate entre el 91-100%, independientemente de la presencia de cirrosis, en todos los genotipos, con un único comprimido al día (sin ribavirina) y tan sólo durante 12 semanas.

Palabras clave: Barrera genética, retratamiento, NS5B, sustituciones asociadas a resistencia, actividad pangenotípica, capacidad replicativa

DRUG RESISTANCE PROFILE OF SOFOSBUVIR-BASED REGIMENS AND CLINICAL IMPLICATIONS IN WHOM PRIOR DAA FAILED

ABSTRACT

Sofosbuvir inhibits the NS5B polymerase of HCV and it has the higher genetic barrier to resistance amongst commercially available direct acting antivirals (DAAs). Patients failing to a sofosbuvir-containing regimen can be salvaged with a new regimen that again contains this drug. This is the principal clinical implication of sofosbuvir virology. To date, retreatment of patients who have failed their first DAA regimen, resistance-guided or not, has demonstrated to achieve SVR rates that are very close to 90%. Sofosbuvir's new combination with velpatasvir and voxilaprevir in clinical trials has demonstrated SVR rates ranging 91-100% for the retreatment of DAA experienced patients, regardless of the presence of cirrhosis, for all genotypes, with only one pill a day, without ribavirine and in a 12 week regimen.

Keywords: Genetic barrier, retreatment, NS5B, resistance associated substitutions, pangenotypic activity, replication capacity

El VHC replica a través de una ARN polimerasa dependiente de ARN que carece de actividad correctora de errores. Además, su cinética de replicación es muy elevada. Estos dos factores favorecen la aparición de numerosos genomas muy relacionados entre sí en un mismo paciente, que se conocen como cuasiespecies, entre las que coexisten en mayor o menor proporción algunas variantes virales con sustituciones asociadas a resistencia (RAS). Para que un tratamiento con antivirales de acción directa (AADs) sea erradicador, será necesario que disponga de la suficiente potencia para poder eliminar todas las cuasiespecies, incluyendo a las que presenten RAS. En caso contrario, una vez retirado el tratamiento, se producirá una recidiva viral a expensas de los virus en los que se han seleccionado las RAS, que serán ahora los que predominen (1).

Sofosbuvir es un AAD que inhibe la acción de la polimerasa NS5B ya que tiene una estructura similar al sustrato natural de la enzima y actúa como terminador de la cadena de polimerización del ARN. Se trata del AAD comercializado con mayor barrera genética, el fármaco frente al que se han descrito menor número de RAS y el que selecciona también una menor proporción de RAS cuando no se alcanza respuesta viral sostenida a la 12ª semana de finalizar el tratamiento (RVS12). Mientras para so-

fosbuvir no más del 1-3% de los pacientes que no consiguen la curación fallan con la sustitución clave para la resistencia (S282T), para los otros grupos de fármacos (inhibidores de la proteasa-NS3 o del complejo de replicación-NS5A) tanto el número de RAS descritas, como la proporción en que aparecen son mayores (60-80% para los inhibidores de NS3; 70-95% para los inhibidores de NS5A) (2-4). Sofosbuvir además es activo frente a todos los genotipos de VHC, a diferencia de la mayoría de los inhibidores de NS3 y de algunos inhibidores de NS5A (ledipasvir) (1). Finalmente es destacable que, si aparece la RAS S282T frente a sofosbuvir, va a condicionar una gran pérdida de la capacidad replicativa del virus, por lo que las cepas resistentes son reemplazadas rápidamente sin la presión selectiva del tratamiento por las variantes virales sin RAS. Para los Inhibidores de NS3, las RAS que se seleccionan también tienden a desaparecer con el tiempo, pero no tan rápidamente, mientras que para los inhibidores de NS5A tardan mucho en desaparecer, si es que lo hacen (5-7). Las características virológicas de sofosbuvir, y del resto de AADs comercializados se resumen en la Tabla 1.

La práctica totalidad de los pacientes que fallan a un régimen que incluye sofosbuvir se pueden rescatar con regímenes que de nuevo incluyen este fármaco. Esta es la principal y más importante implicación

Tabla 1.- Principales características virológicas de los antivirales de acción directa (AADs) comercializados.

Clase	Fármacos Aprobados	Potencia	Activos frente a Genotipos	Barrera Genética	Reversion de RAS	Pacientes con RAS tras fallo
Inhibidores de la Proteasa	Simeprevir Paritaprevir Grazoprevir Voxilaprevir* Glecaprevir	+++ a ++++	1, 4 (± 2, 3, 5, 6)	Baja a Alta	Media	60-80%
Inhibidores de NS5B (nucleótidos)	Sofosbuvir	++++	1-6	Muy alta	Muy rápida	1-3%
Inhibidores de NS5B (no nucleótidos)	Dasabuvir	++	1	Baja	Media	50-70%
Inhibidores de NS5A	Ledipasvir Daclatasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Pibrentasvir	++++	1, 4 (± 2, 3, 5, 6)	Baja a Alta	Muy lenta	75-95%

*Voxilaprevir: En los ensayos Polaris 1-4 ninguno de los pocos pacientes que fracasan añaden RAS al fallo en la proteasa NS3.

Tabla 2.- Estudios de rescate de los antivirales de acción directa (AADs) con el combo triple sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) administrado durante 12 semanas.

Estudio	Diseño	AADs Previos	SOF/VEL/VOX RVS12 (%)			
			Cirrosis No/Si	Respuesta por Genotipo Mínima/Máxima	RAS No/Si	Global
POLARIS 1	Doble ciego vs placebo	NS5A +/- NS5B +/- NS3	99/93	91/100	98/96	96
POLARIS 4	Abierto vs SOF/VEL	NS5B +/- NS3	98/96	96/100	94/100	98

clínica de las ventajas que a nivel virológico, presentan sofosbuvir frente al resto de AADs. No existe ningún otro AAD comercializado para el que se pueda hacer esta recomendación. De hecho, las guías de práctica clínica más relevantes (8-10), así lo hacen.

Hasta la fecha nos han ido fallando pocos pacientes en la práctica clínica real, confirmando e incluso superando, los muy buenos datos de eficacia de los ensayos clínicos para los distintos AADs. Cada grupo ha ido retratando a sus escasos pacientes con fracaso virológico de la mejor manera que consideraba, en general con eficacias aceptables de entre 80-90% de RVS12 (2-4). Inicialmente, empezamos cambiando la diana NS3 por NS5A o viceversa (11), añadiendo “de novo” o reciclando, como comentábamos, el sofosbuvir, y eso sí, ampliando el esquema en muchos pacientes a 24 semanas y asociando la mayoría de las ocasiones ribavirina, en especial para los pacientes con fibrosis más avanzada. Otros grupos, hemos tenido la fortuna de incorporar desde el principio los rescates guiados por estudios de resistencias (2-4), posibilitando reciclar algunos componentes del régimen o fármacos de la misma familia, lo que se ha aplicado fundamentalmente a los inhibidores de NS5A. En este caso, según la existencia o no de RAS seleccionadas en el fracaso y, sobre todo del impacto fenotípico de las mismas, se ha podido retratar inclusive con el mismo esquema con buena eficacia, aunque en general también prolongando el tratamiento a 24 semanas y añadiendo ribavirina (12). Nos ha ayudado también la llegada de NS5A más activos como el velpatasvir (13), sobre todo si se seleccionan RAS distintas de la de mayor peso para el fármaco (Y93H/N).

Es cierto, sin embargo, que muchos otros grupos no han podido tener acceso a la determinación de RAS en los fracasos. De esta manera, y fundamentalmente desde el 2016, se han ido popularizando

estrategias de tratamiento empírico, promovidas por algunas guías (9), basadas en ensayos clínicos con un tamaño muestral reducido, en los pacientes con necesidades más imperiosas de retratamiento con esquemas de rescate complejos, que incluían fármacos para todas las dianas posibles, p. ej. sofosbuvir + grazoprevir/elbasvir, sofosbuvir + paritaprevir-ombitasvir/dasabuvir (3D) y sofosbuvir + daclatasvir + simeprevir (14-16). Estas tres pautas complejas, también recomendadas durante 24 semanas y añadiendo ribavirina, al menos en los pacientes con fibrosis F3-F4, hay que reconocer que han conseguido tan buenos resultados en algunas cohortes comunicadas de vida real como las pautas guiadas por test de resistencias (3), aunque esto no era difícil de intuir porque precisamente la determinación de RAS tiene la función de discernir qué pacientes necesitan tratamientos más complejos y quienes menos, mientras que si tratamos empíricamente este dato no lo tenemos y la tendencia sería tratar a todos los pacientes como complejos. Se consigue buena respuesta, pero a expensas de sobretratamiento de algunos pacientes, que podrían no requerirlo.

Pero, afortunadamente, todas estas estrategias van a quedar absolutamente obsoletas ante la gran revolución en el tratamiento de rescate que ha supuesto la llegada de la nueva combinación de sofosbuvir con velpatasvir y voxilaprevir (17). Efectivamente, este combo triple se debería posicionar como la opción de rescate preferente a un primer fallo de cualquier esquema de AADs, porque presenta por primera vez evidencia de máxima calidad (AI), ya que ha demostrado en sendos ensayos fase III de desarrollo (Tabla 2), tanto en fracasos que incluían NS5A (Polaris 1) como en los que incluían NS5B +/- NS3 (Polaris 4), tasas de RVS12 de 91-100% entre los distintos subgrupos con/sin RAS, independientemente de la presencia de cirrosis, para todos los genotipos y, ade-

más, con 1 único comprimido al día (sin ribavirina) y tan sólo durante 12 semanas. Definitivamente parece, por lo tanto, que al menos en un primer rescate de AADs no va a ser necesario recurrir a la determinación de test de resistencias, que quizás se podrán plantear en los excepcionales casos que no respondan a este novedoso combo triple de voxilaprevir. Estamos, por tanto, de enhorabuena porque se abre todo un nuevo horizonte en el tratamiento de rescate del VHC con una gran sencillez y una altísima eficacia.

CORRESPONDENCIA

Federico García.
Hospital Universitario San Cecilio
Campus de la Salud,
Avenida de la Ilustración S/N, 18016, Granada

Miguel García Deltoro
Consorcio Hospital General de Valencia

REFERENCIAS

1. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection clinical practice. *J Hepatol.* 2016; 64:486-504.
2. Vermehren J, Susser S, Dietz J, Hahnet TV, Petersen J, Hinrichsen H, et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: Real-world experience from a large hepatitis C resistance database [Abstract PS103]. 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2016 Apr 13-17; Barcelona.
3. Cento V, Barbaliscia S, Bonora S, Babudieri S, Ciancio A, Rizzardini G, et al. Optimal Efficacy of HCV Resistance-based Retreatments after PI Failure [Abstract 565]. The Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2017 Feb 13-16; Seattle, Washington.
4. Pérez AB, Chueca N, García-Deltoro M, Martínez-Sapiña AM, Navarro D, Merino D, et al. Retreatment Options After Failing a First Line of DAAs Against Hepatitis C Virus [Abstract 566]. The Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2017 Feb 13-16; Seattle, Washington.
5. Susser S, Würzburg J, Kofler S, Welzel TM, Perner D, Zeuzem S, et al. P0896 : Long-term follow-up analysis of RAVs in HCV NS3, NS5A, and NS5B in daa therapy failure patients. *J Hepatol* 2015,62, Supplement 2:S679-S680.
6. Wyles D, Mangia A, Cheng W, Shafran S, Schwabe C, Ouyang W, et al. Long-term persistence of HCV NS5A resistance associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir. *Antivir Ther.* 2017 Jun 26. doi: 10.3851/IMP3181. [Epub ahead of print]
7. McPhee F, Hernandez D, Zhou N, Ueland J, Yu F, Vellucci V, et al. Pooled analysis of HCV genotype 1 resistance-associated substitutions in NS5A, NS3 and NS5B pre- and post-treatment with 12 weeks of daclatasvir, asunaprevir and beclabuvir. *Antivir Ther.* 2017 Jun 8. doi: 10.3851/IMP3177. [Epub ahead of print]
8. Chung RT, Davis GL, Jensen DM, Masur H, Saag MS, AASLD/IDSA HCV Guidance Panel, et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62:932-54.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017; 66:153-194.
10. Berenguer M, Buti M, Carrión JA, Fernández I, Crespo M, García F, et al. Guías AEEH-SEIMC de manejo de la Hepatitis C [Internet]. Madrid: AEEH; 2017 [actualizado mar 2017; citado 23 oct 2017]. Disponible en: (<http://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2017-ManejoHepatitisC-AEEHySEIMC-Marzo.pdf>)
11. Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G, Soulier A, Vautour A, Bouvier-Alias M, et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. *Hepatology* 2016; 63:1809-16.
12. Halfon P, Scholtès C, Izopet J, Larrat S, Trimoulet P, Zoulim F, et al. Retreatment with direct-acting antivirals of genotypes 1-3-4 hepatitis C patients who failed an anti-NS5A regimen in real world. *J Hepatol.* 2018 Mar;68(3):595-597. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.019. Epub 2017 Oct 4.
13. Gane EJ, Shiffman M, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A-containing DAA regimens: results of the retreatment study. *J Hepatol* 2016; 64:S147.
14. Foster GR, Agarwal K, Cramp M, Moreea S, Barclay ST, Collier J, et al. C-ISLE: Grazoprevir/Elbasvir plus sofosbuvir in Treatment-naive and Treatment-experienced HCV GT3 Cirrhotic Pa-

- tients Treated for 8, 12 or 16 weeks. 67th Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Liver Meeting 2016. Boston, November 11-15, 2016. Abstract 74.
15. Poordad F, Bennett M, Sepe TE, Cohen E, Reindollar RW, Everson, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and sofosbuvir treatment of patients with genotype 1 infection who failed a prior course of DAA therapy: the QUARTZ-I study. *J Hepatol* 2016; 64:S767-S768.
 16. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Kakuda TN, Piccho G, Beets G, et al. Simeprevir plus daclatasvir and sofosbuvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection and decompensated liver disease: interim results from the Phase II IMPACT study [Abstract LP07]. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 2015 April 22-26; Vienna, Austria.
 17. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017; 376:2134-46.

Conclusiones

Pineda JA

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

La aparición de sofosbuvir (SOF) supuso un hito sin precedentes en el panorama de la infección por VHC. Efectivamente, su llegada nos permitió disponer, por primera vez, de un fármaco altamente eficaz, activo contra todos los genotipos del VHC, que no requería la coadministración de interferón (ITF), con mínimos efectos adversos, un buen perfil de interacciones y una elevada barrera de resistencias. Ello determinó que, desde su aparición, se convirtiera en el eje de las combinaciones libres de ITF, usándose primero con ribavirina (RBV), después con otros antivirales de acción directa (AAD), como simeprevir o daclatasvir y, finalmente, en coformulación con productos que permitieron tratamientos de un sólo comprimido diario, con las ventajas en términos de comodidad para el paciente y de mejoría de la adherencia que ello supone.

La primera combinación de comprimido único basada en SOF fue la asociación de éste con ledipasvir (LDV). SOF/LDV es una pauta muy activa frente a GT1, 4, 5 y 6, en donde logra tasas de respuesta viral sostenida (RVS) superiores al 90%, tanto en ensayos clínicos como en vida real, en pacientes cirróticos y no cirróticos. Además, esta combinación permite curar más del 90% de los pacientes con genotipo 1, naïve, sin cirrosis hepática y con carga viral menor de 600000 UI/mL con un tratamiento de sólo 8 semanas de duración, lo cuál en algún enfermo concreto podría suponer una ventaja.

El espectro de actividad de SOF ha permitido que forme parte de combinaciones pangénóticas. La primera de ellas fue SOF/VEL que, administrado durante 12 semanas, logra tasas de RVS mayores del 95% en todos los genotipos y prácticamente en cualquier escenario clínico. Esta combinación ha contado con un excelente desarrollo clínico a través del programa ASTRAL, cuyos resultados se están viendo refrendados, e incluso superados, por los datos de vida real. Así, en el ensayo ASTRAL-1, en pacientes con genotipo 1, 2 y 4-6 naïve para inhibidores de NS5A, se observaron tasas de RVS del 98-99%, sin impacto relevante de las mutaciones basales en NS5A y tanto en cirróticos como en no cirróticos,

con resultados similares en coinfectados por VIH (ensayo ASTRAL-5). Las cifras de RVS en pacientes con cirrosis descompensada fueron algo menores (ASTRAL-4), por lo que en estos casos se aconseja dar RBV conjuntamente.

SOF, primero con RBV y luego con DCV, con o sin RBV, fue, desde el principio, la base de las pautas libres de ITF frente a genotipo 3. Estos tratamientos lograban elevadas tasas de RVS, pero había situaciones concretas donde esto no era así, como es el caso de los cirróticos. Este escenario ha cambiado con SOF/VEL, pues en el ensayo ASTRAL-3 las frecuencias de RVS en cirróticos naïve fueron del 93%, si bien la presencia de las mutaciones basales a NS5A, en especial la Y93H, reducen esta cifra. En estos pacientes específicos, la adición de RBV puede mejorar la respuesta.

El perfil de seguridad de SOF es muy bueno, con efectos adversos infrecuentes y leves, que no suelen llevar a la discontinuación del fármaco. Por ello, su combinación con inhibidores de la NS5A ha permitido el desarrollo de pautas que se encuentran entre las mejor toleradas de las hoy disponibles. Adicionalmente, por su peculiar farmacocinética SOF tiene pocas interacciones farmacológicas. Las que existen se deben a que es sustrato de la gp P y la BCRP, lo que hace que pueda interactuar con algunos fármacos, como las rifamicinas o algunos antiepilépticos. No obstante, estas interacciones son raras, por lo que las combinaciones basadas en SOF más un inhibidor de la NS5A tienen claras ventajas sobre las que incluyen inhibidores de la proteasa en pacientes muy polimedificados.

Finalmente, SOF es el AAD con mayor barrera genética, el fármaco frente al que se han descrito un menor número de mutaciones y el que menor número de ellas selecciona en el fracaso, las cuales, además, revierten rápido. Por ello, todos los enfermos son rescatables con combinaciones basadas en SOF, incluidos los que han fallado a un tratamiento con este fármaco. De hecho, la combinación de comprimido único SOF/VEL/VOX es altamente efectiva en pacientes que han fracasado previamente tanto a pautas que contienen un inhibidor de la proteasa, como a

las que incluyen inhibidores de la NS5A, como ha quedado demostrado en su desarrollo en el programa POLARIS.

Por tanto, SOF sigue aún siendo el componente básico de la mayor parte de los tratamientos que usamos en la actualidad en la infección por VHC, pese a

la aparición posterior de combinaciones coformuladas que no incluyen este fármaco. Su barrera de resistencia y la posibilidad de administrarse en combinaciones de comprimido único, altamente eficaces, muy seguras y con pocas interacciones, son ventajas sobre otras alternativas.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN

(Actualización Enero 2012).

Los trabajos que se remitan a la Revista Española de Sanidad Penitenciaria deberán ser inéditos, no habiendo sido publicados en otras revistas ni enviados simultáneamente a ninguna otra publicación. La Revista acepta trabajos en castellano, inglés y francés.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), cuya última revisión es de Abril de 2010 y está disponible en: www.icmje.org/urm_full.pdf

ENVÍO DE MANUSCRITOS:

Todos los trabajos deberán ser remitidos en formato electrónico a través de la Web de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria www.sesp.es que permite acceder a la revista, o bien directamente por correo electrónico: revista@sesp.es

En el correo se añadirán como archivos adjuntos: el manuscrito en un único fichero, las tablas figuras y/o imágenes fotográficas en otro archivo distinto al anterior y se deberá acompañar de una carta de presentación (ver más adelante).

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA SECCIÓN:

Originales: deberán ser trabajos inéditos que versen sobre cualquier faceta relacionada con la sanidad penitenciaria. Tendrán una extensión máxima de 10 páginas (DIN-A4), a doble espacio y un tamaño de letra 12 cpi, sin contar el resumen y la bibliografía. Deberá estructurarse en Introducción, Material y método, Resultados y Discusión. Se admitirán tablas y/o figuras hasta un total de 6. No estará limitado el número de referencias bibliográficas.

Originales Breves: se consideran trabajos de investigación que por sus características especiales (series con número reducido de observaciones o trabajos de investigación con objetivos y resultados muy concretos) pueden ser publicados en forma abreviada. Se estructuran como los originales y se limitarán a 5 páginas (DIN-A4), a doble espacio y un tamaño de letra 12 cpi. Se admiten 2 figuras o tablas y no más de 15 referencias bibliográficas.

Documentos de consenso: el nombramiento de los miembros que compongan el Comité de Elaboración de las Normas de Consenso deberá ser hecho por una Sociedad Científica de ámbito nacional. La extensión no será superior a 15 páginas (DIN-A4), a doble espacio y un tamaño de letra 12 cpi. Se dará prioridad editorial a aquellos documentos de consenso avalados por los grupos de estudio de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria. No se estipula límite de referencias bibliográficas.

Artículos especiales: sección destinada a acoger manuscritos que por su contenido singular no puedan ser incluidos en otras secciones de la Revista Española de Sanidad Penitenciaria. Tendrán una extensión máxima entre 6 y 10 páginas (DIN-A4), a doble espacio y un tamaño de letra 12 cpi. Y se admitirán hasta 3 tablas y/o figuras. No deberán sobrepasar las 40 referencias bibliográficas.

Artículos de revisión: son aquellos que no aportan datos nuevos u originales sobre el tema que se considera. Consisten en abordar un tema acotado en el que se reúne, recopila, analiza, sintetiza y discute críticamente toda la información publicada sobre el mismo. Se estructura en Introducción, Método y Cuerpo de la revisión (resultados-discusión-conclusiones). Tendrán una extensión como máximo de 12 páginas (DIN-A4), a doble espacio y un tamaño de letra 12 cpi. Se admitirán hasta 6 tablas y/o figuras. No se limita el número de referencias bibliográficas.

Cartas al Editor: tienen preferencia en esta sección, la discusión de trabajos publicados en números anteriores y la aportación de opiniones, observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. La extensión máxima será de 2 páginas (DIN-A4), a doble espacio y un tamaño de letra 12 cpi, con 10 referencias bibliográficas como máximo. El número de firmantes no deberá exceder de 4.

Sanidad Penitenciaria en Imágenes: en este apartado se admitirán trabajos cuyo objetivo sea la demostración de imágenes de un tema de interés clínico, relacionado con la práctica clínica en el medio penitenciario. El tema se presentará como un caso cerrado. La estructura se realizará en 3 partes: descrip-

ción clínica del caso, evolución y comentario final. La extensión no superará dos páginas (DIN-A4) a doble espacio y un tamaño de letra 12 cpi. Se admitirán hasta un máximo de 4 imágenes. El número de firmantes no excederá de 4. El comité editorial se reserva el derecho de seleccionar las imágenes que considere más representativas.

Revisiones de casos clínicos: en este apartado se admitirán trabajos que revisen algún caso clínico específico. El Comité de Redacción sólo admitirá aquellos casos clínicos que considere particularmente relevantes o importantes. En este apartado la extensión del texto se limita a seis páginas, el número de figuras o gráficos tres y el de referencias bibliográficas a 15. El número de firmantes no deberá exceder de cuatro.

Notas Singulares: sección que pretende incluir manuscritos que contengan acontecimientos excepcionales: Conmemoraciones, fallecimientos, In Memoriam, etc. Tendrán una extensión máxima de 2 páginas (DIN-A4), a doble espacio y un tamaño de letra 12 cpi. Y se admitirá una tabla o figura. No más de 5 referencias bibliográficas.

CARTA DE PRESENTACIÓN:

Todos los manuscritos deberán ir acompañados obligatoriamente de una carta de presentación dirigida a la Redacción de la Revista y firmada por todos los autores. En esta carta se deberá hacer constar el título del trabajo y manifestar la aceptación de las normas y condiciones de la Revista Española de Sanidad Penitenciaria. Igualmente los autores deberán realizar una declaración de que el manuscrito es original y no se encuentra en proceso de evaluación por ninguna otra revista científica, así como que todos los autores cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado la existencia o no de conflictos de intereses.

ASPECTOS FORMALES DEL MANUSCRITO:

Todos los manuscritos deberán ser mecanografiados a doble espacio en todas sus secciones, dejando un margen derecho e izquierdo de 3 centímetros. Se evitará el uso de abreviaturas, las cuales deberán figurar la primera vez que aparezcan precedidas del término completo al que se refiere, excepto en el caso de unidades de medidas comunes, que se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las unidades

químicas, físicas, biológicas y clínicas deberán ser siempre definidas estrictamente.

Se debe evitar la utilización de formatos complejos, por lo que se recomienda: Utilizar un solo tipo o familia de letra (p.ej.: Times New Roman). No justificar el texto. No marcar con distintos estilos de caracteres los epígrafes de las divisiones y subdivisiones del texto (p.ej.: **negrita**, *cursiva*, MAYÚSCULA). Utilizar un solo tamaño de letra, preferentemente el cuerpo 12 con doble espacio interlineado. No sangrar el comienzo de los párrafos.

Las páginas se numeraran consecutivamente. El número de página se insertará en el ángulo superior derecho.

Los manuscritos deberán incluir la información requerida a continuación y se ordenaran de la misma forma:

Página del título:

Deberá hacerse constar el título (en castellano y en inglés).

Inicial del nombre y uno o dos apellidos completos de los autores (para la citación de autores en los índices internacionales, aparecerá sólo el primer apellido y la inicial del nombre. Si se desea que figuren los dos apellidos deberán insertar un guión entre los mismos).

Nombre completo del centro de trabajo y dirección de correo para correspondencia.

Resumen y palabras clave: el resumen deberá aparecer en la segunda página del manuscrito y será de un máximo de 250 palabras en el caso de originales y de 150 para los originales breves. Contarán con los siguientes encabezamientos: Objetivos, Material y método, Resultados y Discusión.

A continuación del resumen se incluirán al menos ocho palabras clave, con el objetivo de complementar la información contenida en el título y ayudar a identificar el trabajo en las bases de datos bibliográficas. Para las palabras claves se deben emplear términos equivalentes a los obtenidos de la lista de descriptores en Ciencias de la Salud (Medical Subjects Headings, MeSH) del Index Medicus (disponible en: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) Se puede consultar la equivalencia en castellano en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

Tanto el resumen, como las palabras clave, deberán figurar en castellano y en inglés.

Introducción: deben mencionarse claramente los objetivos del trabajo y resumir el fundamento del mismo sin revisar extensamente el tema. Citar sólo aque-

llas referencias bibliográficas que sean estrictamente necesarias.

Material y método: se especificará el diseño empleado, el lugar, tiempo y población del estudio. Se debe describir la selección de los sujetos estudiados detallando los métodos, aparatos y procedimientos con los suficientes detalles como para que otros investigadores puedan repetir la experiencia. Se indicará el tipo de análisis estadístico realizado, las variables utilizadas y las normas éticas seguidas por los investigadores en la realización del estudio.

Resultados: serán concisos y claros e incluirán el mínimo número necesario de tablas y figuras. Se presentarán de modo que no se duplique la información en el texto y en las tablas o figuras auxiliares.

Discusión: se expondrán las opiniones propias de los autores sobre el tema derivados de los resultados, su significado y aplicación práctica, considerando los posibles sesgos, las limitaciones y fortalezas de los hallazgos, así como las perspectivas de futuros trabajos.

Agradecimientos: sólo se expresarán a aquellas entidades o personas que hayan contribuido claramente a poder hacer posible el trabajo. Todas las personas mencionadas específicamente en este apartado deben conocer y aprobar su inclusión.

Referencias bibliográficas: se presentará en página aparte. Se ordenarán según el orden de aparición en el texto con numeración correlativa y con números arábigos en superíndice, siguiendo las normas aprobadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Normas Vancouver).

Para ejemplos de formato de referencias bibliográficas, los autores deberían consultar Citing Medicine de la NLM para información sobre formatos recomendados en una serie de tipos de referencia. Los autores pueden también consultar las referencias de muestra que figuran en una lista de ejemplos derivados o inspirados en Citing Medicine, de fácil uso por los seguidores del ICMJE. La NLM se ocupa del mantenimiento de estas referencias de muestra. Se pueden consultar ejemplos para formatos en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html A continuación incluimos algunos ejemplos de citas correctas para diferentes tipos de documentos.

Artículos en revistas:

1.- Artículo original: Se deben incluir todos los autores cuando sean seis o menos; si son más, citar los seis primeros seguidos de “et al.”:

Marco-Mouriño A, Gómez-Pintado P, García-Guerrero J, Fernández de la Hoz-Zeitler K, Guerrero-Moreno R, Acín-García E, et al. Estrés entre el personal sanitario penitenciario. Detección e intervención. Rev Esp Sanid Penit. 1997; 35: 329-35.

2.- Si el artículo tiene un identificador único en una base de datos, opcionalmente se puede añadir:

García-Guerrero J, Vera-Remartínez EJ, Planelles MV. Causas y tendencias de la mortalidad en una prisión española (1994-2009). Rev Esp Salud Pública. 2011; 85:245-55. PubMed PMID: 21892549.

3.- Autor colectivo (el autor es un grupo o corporación):

Grupo de Trabajo sobre Salud Mental en prisiones (GSMP). Actividades y funcionamiento. Rev Esp Sanid Penit. 2005; 7:86-91.

Libros y otras monografías:

1.- Autor(es) personal (es):

Luzón-Pena DM. Código Penal. 1ª edición. Madrid: Editorial la Ley; 2011.

2.- Capítulo de un libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Alteraciones cromosómicas en tumores sólidos de humanos. En: Vogelstein B, Kinzler KW, editores. Las bases genéticas del cáncer en humanos. Nueva York: Mc Graw-Hill; 2002. p. 93-113.

3.- Ponencias publicadas:

Gómez-Pintado P. Evolución y características de los casos de SIDA ingresados en Instituciones Penitenciarias (1989-1997). Libro de ponencias del II Congreso Nacional de Sanidad Penitenciaria; 5-7 Noviembre 1998; Barcelona, España. Barcelona: Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria; 1998. p. 165-70.

Tablas y figuras: se presentarán en archivo aparte del texto del artículo, cada una en una página y numeradas con números arábigos de forma consecutiva siguiendo el orden de la primera cita que aparece en el texto y asignarles un escueto título en negrita, minúscula y centrado a la izquierda. No usar líneas horizontales ni verticales para las tablas. Cada columna debe ir encabezada por un título breve o abreviado. Los autores deben colocar las explicaciones en notas a pie de tabla, no en el título. Explicar en notas a pie de tabla todas las abreviaturas no habituales. Para las notas a pie de tabla, usar los siguientes símbolos en este orden: * † ‡ § || ¶ ** †† ‡‡. §§, |||, ¶¶, etc. Identificar los índices de variabilidad, como la desviación estándar y el error estándar de la media. Las figuras se dibujarán en color negro o en gama de grises, sin fondos de color, debiendo ser claras y permitir una correcta inter-

pretación de las mismas. Igualmente irán numeradas correlativamente con números arábigos y un escueto título clarificador en negrita, minúscula y centrado izquierdo.

Fotografías: se enviarán en archivos independientes. Se recomienda que las fotografías enviadas tengan suficiente calidad profesional y se presenten como fotografías digitales. Además de solicitar una versión de las fotografías adecuada para su impresión, es necesario adjuntar los archivos electrónicos de las imágenes en un formato determinado (por ejemplo, JPEG o GIF) que produzca imágenes de alta calidad en la versión web de la revista.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS:

Protección de personas: no se deben presentar imágenes, nombres, iniciales, números de historias o cualquier dato que pueda identificar a los sujetos de cualquier investigación.

Publicación redundante: la revista no acepta material previamente publicado. Los autores deberán informar en la carta de presentación.

Obtención de permisos: los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, figuras, tablas o fotografías) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

Conflicto de intereses: existe un conflicto de intereses cuando el o los autores tuvieron/tienen relaciones económicas o personales que puedan sesgar o influir inadecuadamente en sus actuaciones, con independencia de que los interesados consideren que dichas relaciones no influyen en su criterio científico. Se

deberá hacer constar la ausencia o no de conflictos de intereses en la carta de presentación.

Consentimiento informado: los autores deberán mencionar en el apartado de métodos que todos los procedimientos utilizados en pacientes han sido realizados tras la obtención de un consentimiento informado.

Autoría: en la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han participado en la concepción y realización del trabajo, en la redacción y revisión del texto, y en la aprobación de la versión que finalmente sea publicada.

PROCESO EDITORIAL:

Cada uno de los manuscritos tendrá asignados dos editores que se encargarán del proceso de revisión editorial. Todos los manuscritos posteriormente serán revisados anónimamente por otros dos autores expertos e independientes, revisión por pares (Peer Review). El Consejo de Redacción valorará dichos comentarios y se reserva el derecho de rechazar aquellos trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones cuando lo considere necesario. El Asistente Editorial acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista, e informará acerca de su aceptación o no. La correspondencia de la Revista con los autores se realizará, siempre que sea posible, por correo electrónico o, en su defecto, por correo ordinario.

POLÍTICA EDITORIAL:

Los juicios y opiniones expresados en los artículos y comunicaciones publicadas en la Revista Española de Sanidad Penitenciaria son del autor o autores y no necesariamente del Comité Editorial.

SESP

Sociedad Española de **Sanidad** Penitenciaria

NUEVA VERSIÓN
ELECTRÓNICA

Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria : Inicio

http://www.sesp.es/ Google

SESP*

Afiliate a la SESP* [infórmate](#)

Sociedad Española de **Sanidad** Penitenciaria

INICIO CONOCE LA SESP ACTIVIDADES CONTENIDOS CONGRESOS Y JORNADAS

SESP* » Inicio

Guía

Atención y tratamientos en prisión por el uso de drogas

BAJAR PDF

CONGRESO CARTAGENA 10, 11 Y 12 MAYO 2018

XII Congreso Nacional XX Jornadas Nacionales de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria

Sanidad Penitenciaria, aires de cambio
Cartagena 10, 11 y 12 de Mayo 2018

ÁREAS DE INTERÉS

NOVEDADES

- [Nuevos eventos en la Agenda](#)
- [Foro de la SESP](#)

- » Educación para la salud
- » Premios de la Sociedad
- » Premios OMS
- » CAPRI. Estudio Calidad
- » Publicaciones

REHAB PROJECT

uitb
Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona

www.sesp.es



Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 25 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos, ya sean comercializados o en desarrollo, incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.

