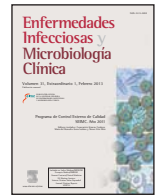


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Actualización en la terapia de la hepatitis C. Nuevos fármacos, monitorización de la respuesta y resistencias

Natalia Chueca Porcuna^a, Marta Álvarez Estévez^a, Jorge Parra Ruiz^b, José Hernández Quero^b y Federico García García^{a,*}

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

RESUMEN

Palabras clave:

Hepatitis C
Tratamiento
Antivirales de acción directa
Monitorización
Resistencias

El desarrollo de nuevas moléculas de acción antiviral directa (AAD) frente al virus de la hepatitis C (VHC) ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC. Boceprevir y telaprevir son los 2 primeros AAD, pertenecientes a los inhibidores de la proteasa, autorizados para el tratamiento en combinación con interferón pegilado (INF-PEG) y ribavirina (RBV). En pacientes mono infectados con genotipo 1, esta terapia triple consigue un incremento aproximado de un 30% en las tasas de respuesta viral sostenida con respecto a la biterapia. La introducción de estos fármacos en la práctica clínica supone una modificación de los parámetros de monitorización en los laboratorios, en especial en lo que se refiere a reglas de parada y a rapidez en la entrega de resultados. En un futuro cercano, dispondremos de nuevos fármacos AAD dirigidos frente a diferentes dianas del ciclo del VHC (polimerasa viral, complejo de replicación o ciclofilinas), que en la actualidad se encuentran en distintas fases de desarrollo clínico. Algunos de ellos ya han alcanzado fases avanzadas de desarrollo, tanto en combinación con INF-PEG y RBV como en terapias libres de interferón, con muy elevadas tasas de respuesta viral sostenida.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Update on hepatitis C therapy. New drugs, treatment response monitoring and emergence of resistance

ABSTRACT

Keywords:

Hepatitis C
Treatment
Direct antiviral agents
Monitoring
Resistance

The development of novel direct antiviral agents (DAAs) against hepatitis C virus (HCV) has represented a breakthrough in the treatment of chronic hepatitis C. Telaprevir and boceprevir are the first two protease inhibitor (PI) DAAs to be approved for combination therapy with pegylated interferon (PEG-IFN) and ribavirin (RBV). In genotype 1 mono infected patients, triple PI therapy has increased sustained viral response (SVR) rates by approximately 30% compared with conventional combination therapy. The introduction of these drugs into clinical practice will modify the timing of monitoring parameters in diagnostic laboratories, especially with regard to stopping rules and to faster delivery of results. In the near future, new DAAs, directed against different targets of the HCV cycle (polymerase inhibitors, viral replication complex inhibitors and cyclophilin inhibitors), which are currently in various stages of clinical development, will be available. Some of these DAAs have already reached advanced phases of development, both in combination with PEG-IFN and RBV and in interferon-free therapy, with very high rates of SVR.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Manuscrito enviado para revisión el 31/07/2012 y aceptado el 4/12/2012.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fegarcia@ugr.es; federico.garcia.sspa@juntadeandalucia.es
(F. García García).

Introducción

El desarrollo de nuevas moléculas de acción antiviral directa (AAD) frente al virus de la hepatitis C (VHC), aprovechando las numerosas dianas terapéuticas que ofrece el ciclo de replicación del VHC, ha revolucionado el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC. En la actualidad ya existen 2 inhibidores de la proteasa (IP) (boceprevir [BOC] y telaprevir [TEL]) autorizados para el tratamiento en combinación con interferón (INF) pegilado (INF-PEG) y ribavirina (RBV), y se están ensayando un gran número de moléculas, tanto en terapias combinadas como en esquemas libres de INF, con elevadas tasas de curación.

Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC

El tratamiento de la hepatitis crónica por VHC (HC-VHC) desde su descubrimiento, todavía reciente, ha evolucionado de forma relativamente rápida. El primero se basaba en la administración de INF alfa convencional de forma intermitente, lo que se seguía de muy pobres resultados, con tasas de curación muy bajas, especialmente para los genotipos diferentes del 2 y 3, que no superaban el 7%; posteriormente, la asociación de RBV permitió mejorar algo la respuesta, alcanzando cifras de curación de hasta el 25%¹. En el último decenio hemos podido disponer de INF-PEG, que aporta la ventaja de mantener niveles más constantes a lo largo del tiempo con solo 1 administración semanal, lo que junto con la RBV mejoró notablemente el pronóstico de la HC-VHC, con tasas de curación superiores al 50% en genotipos 1 y 4, y por encima del 70% en genotipos 2 y 3². Desde entonces hasta ahora, en que disponemos de AAD para el genotipo 1, este ha sido el paradigma del tratamiento de la HC-VHC y los progresos efectuados en este tiempo se han reducido al reconocimiento de factores pronósticos relacionados con el hospedador y con la cinética viral con el tratamiento.

Predictores de respuesta al tratamiento

Los factores basales asociados a la curación con INF-PEG y RBV son muy numerosos, y hay que destacar que responden peor los genotipos 1 y 4, la carga viral (CV) basal alta, y también se asocian a peor respuesta un mayor grado de fibrosis, esteatosis, resistencia a la insulina, obesidad y mayor edad, de igual modo que el sexo masculino y la raza afroamericana. Por otra parte, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también es un factor de mal pronóstico³.

La *cinética viral* durante el tratamiento permite de forma precoz establecer reglas de parada del tratamiento, cuando puede predecirse que va a ser ineficaz, como ocurre cuando el descenso de la CV en la semana 12 es $< 2 \log_{10}$ con respecto a la basal. Esta situación se conoce como ausencia de respuesta viral precoz (RVP), que tiene un valor predictivo negativo (VPN) del 97% y permite calificar a los pacientes como “respondedores nulos”⁴. Los pacientes con RVP que en la semana 24 no negativizan la CV deben interrumpir el tratamiento porque no aclaran el virus, grupo al que se conoce como “respondedores parciales”.

Un descenso de la CV $< 2 \log_{10}$ en la semana 12 y la detectabilidad en la semana 24 constituyen *reglas de parada* para el tratamiento convencional con biterapia.

La negativización de la CV en la semana 4 se conoce como respuesta viral rápida (RVR) y predice aclaramiento viral definitivo en el 90% de los casos, independientemente de otros factores pronósticos. Este porcentaje se reduce a la mitad cuando solo se produce descenso, aunque sea mayor de $2 \log_{10}$ ⁵. La existencia de RVR e indetectabilidad también en la semana 12 se conoce como respuesta viral rápida extendida (RVRe). Finalmente, a la CV indetectable 24 semanas después del tratamiento, que equivale a curación, se le llama respuesta viral sostenida (RVS), que constituye el objetivo primario de todos los

estudios de tratamiento del VHC. Los pacientes que al finalizar el tratamiento tienen CV indetectable, pero que vuelve a positivizarse con posterioridad se conocen como *recaedores* o *recidivantes*.

La cinética viral permite establecer la duración del tratamiento guiado por la respuesta, que para los genotipos 1 y 2-3, de acuerdo con las recomendaciones de la EASL, son las recomendaciones que se representan en la figura 1. Los grupos con peor pronóstico, como cirróticos o coinfectados por VIH, no deben acortar el tratamiento.

Por parte del hospedador, recientemente se han identificado 3 polimorfismos en el cromosoma 19, en la región que codifica la IL28B, conocida también como “INF lambda”, que son CC, CT y TT, que determinan mayor o menor producción de este. El primero se asocia a mayor RVS en pacientes con genotipo 1 en tratamiento con INF-PEG y RBV y, en menor medida, en genotipos 2 y 3. Le sigue a distancia CT, mientras que el que tiene peor pronóstico es TT. Su VPN es bajo y es subrogado a la RVR⁶.

La historia natural de la hepatitis por VHC se caracteriza porque hasta un 80% de los pacientes infectados evoluciona hacia la cronicidad, un 30% de estos permanece estable y no progresa, otro 40% tiene una progresión variable y, finalmente, el restante 30% tiene una grave progresión de la hepatitis, que se caracteriza por *fibrosis progresiva*, y finalmente cirrosis hepática y hepatocarcinoma⁷. El grado de fibrosis hepática se clasifica de diferentes formas, pero la más utilizada es la de METAVIR, que considera el estadio F0 para el hígado normal; F1 cuando hay fibrosis localizada en espacios porta; F2 cuando sobrepasa estos; F3 cuando se forman puentes de fibrosis que pasan de un lobulillo hepático a otro, y F4 cuando a lo anterior se añade la pérdida de la arquitectura hepática y es equivalente a la cirrosis. El paso de un estadio a otro se produce en un tiempo variable y hay circunstancias que lo acortan, como la infección VIH. Desde hace relativamente poco tiempo disponemos de la elastometría transitoria, que permite de forma incruenta conocer la rigidez hepática y extrapolar este dato a la clasificación de METAVIR. Así, se asume que valores ≥ 9 kPa (kilopascas) se corresponden con estadio F2-F3 con un valor predictivo positivo (VPP) y VPN del 87 y el 74%, respectivamente; para F4, valores $\geq 14,6$ kPa tienen un VPP del 86% y VPN del 94%⁸.

Nuevos fármacos: mecanismos de acción y resistencias

El VHC es un virus ARN con una elevada variabilidad genética, lo que hace que según su organización genómica se definan, en función del grado de homología, distintos genotipos y subgenotipos⁹, siendo los más prevalentes en nuestra área los genotipos 1a, 1b y 3a.

La cinética de replicación del VHC, de una forma similar a lo que ya conocemos para el VIH (elevada tasas de replicación y escasa capacidad de actividad correctora de errores de la ARN polimerasa), favorece el establecimiento en el paciente con infección crónica por VHC de una progenie de cuasiespecies virales con una gran diversidad. En este contexto, los principios que ya aplicamos en terapia antirretroviral son perfectamente extrapolables al tratamiento de la hepatitis crónica C, siendo el principal objetivo conseguir CV indetectable, ya que si no hay replicación viral no existe la posibilidad de aparición y, por tanto, de selección de variantes de resistencia (RAV) a los antivirales frente al VHC. Una de las peculiaridades más importantes con respecto a la replicación del VHC, es que en su ciclo de vida no hay ningún intermediario de integración en el genoma del huésped al que infecta, lo que hace posible, en presencia de tratamientos efectivos, su eliminación y, por tanto, la curación del paciente.

El ciclo de replicación del VHC ofrece numerosas dianas terapéuticas y, por lo tanto, numerosas oportunidades para el diseño de moléculas con actividad antiviral directa (fig. 2). En la actualidad, ya se han comercializado 2 IP viral (NS3/4A), BOC y TEL, de modo que la triple terapia con INF-PEG, RBV y un IP constituye hoy día el *standard of care* para el tratamiento de los pacientes infectados por genotipo 1. Asimismo se encuentra en diferentes fases de desarrollo clínico un elevado número de AAD, inhibidores de la polimerasa viral, del com-

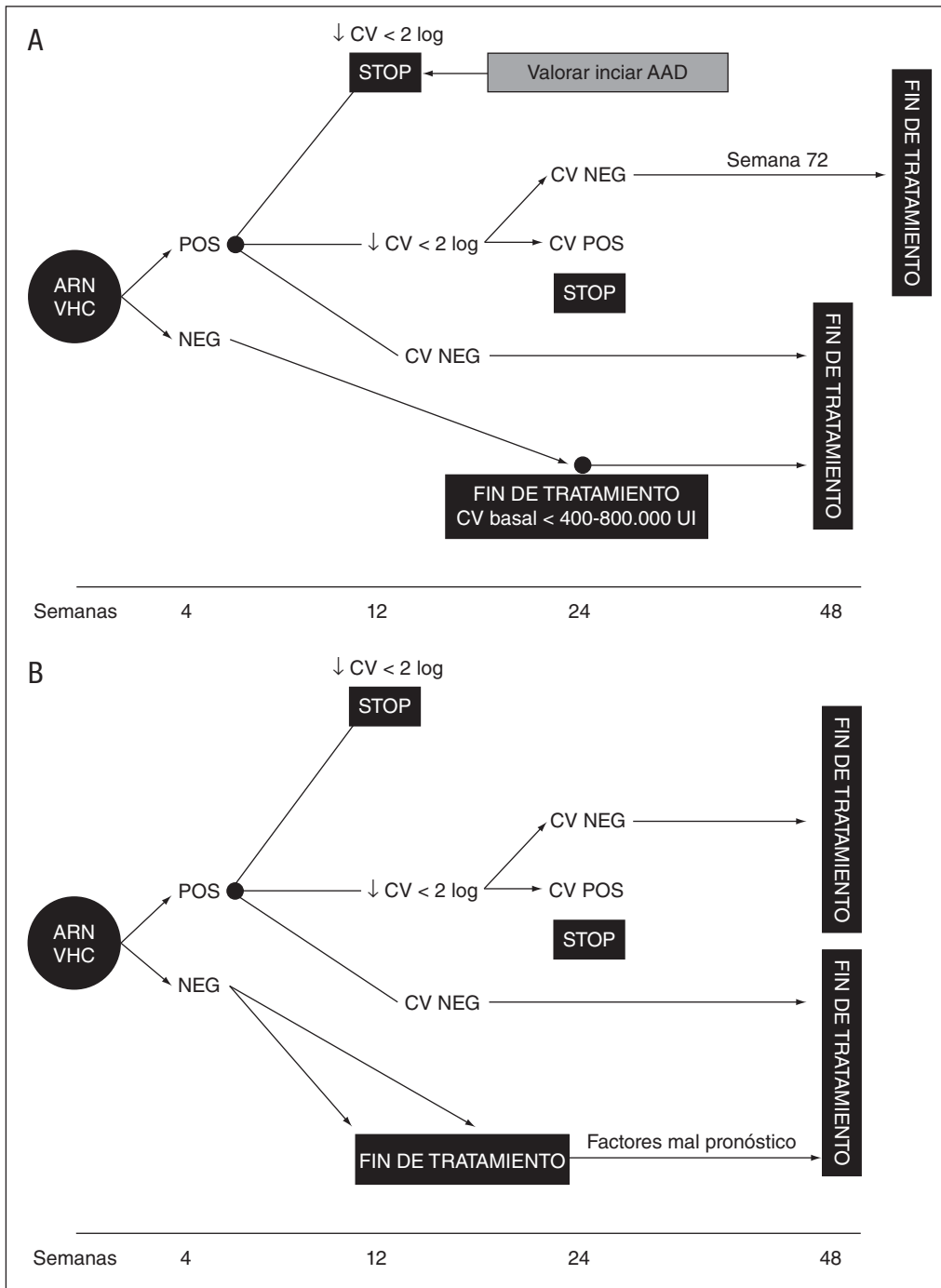


Figura 1. Recomendaciones de la EASL en cuanto a la duración del tratamiento guiado por respuesta. A) Genotipo 1. B) Genotipos 2/3. AAD: acción antiviral directa; CV: carga viral; VHC: virus de la hepatitis C.

plejo de replicación NS5A, e incluso inhibidores de la ciclofilina, tanto en pautas combinadas con INF como en terapias libres de INF.

Inhibidores de la proteasa viral (NS3/4A)

La proteasa viral del VHC se encarga, junto a otras proteasas celulares, de completar la hidrólisis de la poliproteína de 3.000 aminoácidos, que se sintetiza como consecuencia de la lectura del genoma viral¹⁰. En concreto, cuando se genera la proteasa viral NS3/4A, esta contribuye a la aparición del resto de proteínas virales (NS4B, NS5A y NS5B), algunas de ellas encargadas, entre otros aspectos, de la replicación viral. Los inhibidores de esta enzima se unen a su centro activo inhibiendo su acción y, por tanto, la replicación viral. Estructuralmente, los IP frente al VHC se clasifican en lineales (TEL, BOC, BI-201355) y macrocíclicos (danoprevir, simeprevir, asunaprevir, ABT-450, GS-9451 y MK-5172, entre otros).

En general, los IP frente al VHC, y en especial BOC y TEL, se caracterizan por presentar una elevada actividad antiviral^{11,12} y una baja barrera genética a la resistencia. Tras 10 días de monoterapia, la CV rápidamente retorna a cifras basales y se seleccionan variantes virales con cambios asociados a resistencia a los IP^{13,14} (tabla 1). BOC y TEL muestran una gran actividad antiviral frente al genotipo 1 del VHC, pero su baja barrera genética hace que estos fármacos no se puedan utilizar en monoterapia. En efecto, siempre se utilizan en combinación con otros fármacos; en el momento actual, solo se pueden combinar en práctica clínica con INF-PEG y RBV, aunque en el contexto

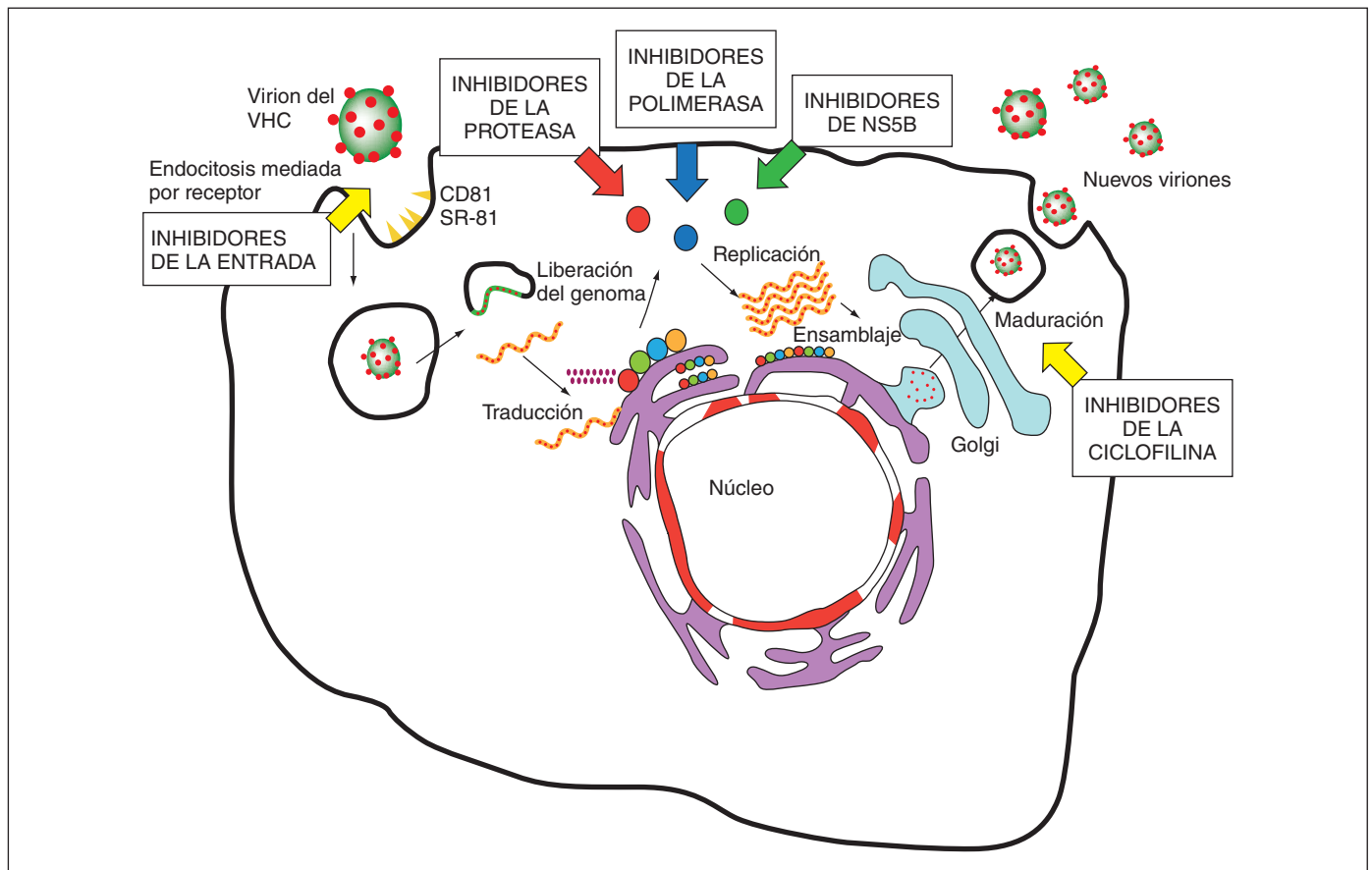


Figura 2. Ciclo de replicación del virus de la hepatitis C (VHC). Dianas terapéuticas para el desarrollo de agentes antivirales de acción directa.

de ensayos clínicos se están ensayando en terapias libres de INF, combinados con otros AAD.

Otras características virológicas que hay que destacar en relación a los IP activos frente al VHC son las diferencias que hay con relación a los subtipos 1a y 1b, y la facilidad de reversión de las RAV. Con respecto al primer aspecto es necesario destacar que la homología de secuencia a nivel de subtipo en el VHC se sitúa alrededor del 80%, lo que explica importantes diferencias a nivel genómico, incluso dentro de un mismo subtipo⁹. Esto explica por qué hay diferentes comportamientos en cuanto a la aparición de RAV, e incluso de tasa de RVS,

en función del subtipo. En efecto, y como ejemplo, la selección de la RAV R155K, de especial importancia para los IP frente al VHC, requiere tan solo 1 cambio en una base (AGA→AAA, transición) para el VHC subtipo 1a, mientras que se requieren 2 cambios (CGA→AAA, transversión) para el VHC subtipo 1b^{15,16}, lo que hace más fácil su selección en los pacientes infectados por subtipo 1a. Una vez seleccionadas, las RAV a los IP BOC y TEL, en ausencia de presión farmacológica tienden a revertir en el tiempo. La mediana de tiempo a la reversión de cada variante es diferente; este hecho viene principalmente condicionado por el compromiso que sobre la capacidad de replicación del aislado

Tabla 1

Generación, estructura, fase de desarrollo y variantes de resistencia (RAV) de los principales inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC)^{21,44}

	Generación/estructura	Desarrollo	RAV								
			V36AM	T54SA	V55A	Q80RK	R155KTQ	A156S	A156TV	D168VTH	V170AT
Telaprevir	1. ^a (lineal)	Aprobado	+	+	*		+	+	+		*
Boceprevir	1. ^a (lineal)	Aprobado	+	+	+		+	+	*		+
Simeprevir (TMC435)	2. ^a -EA (macrocíclico)	Fase IIb				+	+				+
Danoprevir (RG7227)	2. ^a -EA (macrocíclico)	Fase II					+	*	*		+
Asunaprevir (BMS650032)	2. ^a -EA (macrocíclico)	Fase II				+	+				+
ABT-450	2. ^a -EA (macrocíclico)	Fase IIa					+				+
BI-201355	2. ^a -EA (lineal)	Fase IIb					+				+
GS-9451	2. ^a -EA (macrocíclico)	Fase I					+				+
MK-5172	2. ^a -BG (macrocíclico)	Fase I							*		*

EA: efectos adversos. BG: alta barrera genética a las resistencias.

*Variantes asociadas a resistencia solo in vitro. No descritas in vivo.

tenga cada variante. Diferentes estudios^{17,18} han demostrado cómo a los 2 años han revertido hasta el 85-90% de las RAV que previamente se habían seleccionado bajo la presión de TEL o BOC. Este hecho tiene 2 implicaciones importantes: por un lado, abre una puerta al posible reciclado de estos fármacos en futuros esquemas de tratamiento, hecho que tendrá que ser validado en ensayos clínicos, y, por otro, resta importancia al estudio de las RAV en la rutina asistencial en los pacientes que fracasan a una línea de tratamiento que incluye BOC o TEL en combinación con INF-PEG y RBV.

Con respecto a la detección de RAV basales, los datos que hasta el momento han evaluado la relación entre su presencia^{19,20} y la probabilidad de alcanzar RVS, tanto usando técnicas de secuenciación poblacional como de secuenciación masiva, han demostrado que el estudio de las mutaciones de resistencia basales frente a los IP BOC y TEL, cuando se utilizan en combinación con INF-PEG y RBV, tiene un carácter exclusivamente académico y de investigación, y no tiene sentido su aplicación a la rutina asistencial en este contexto particular.

Además de los IP de primera generación, entre los que se incluyen BOC y TEL, se ha desarrollado ya una segunda generación de IP, entre los que destacan simeprevir, danoprevir, asunaprevir, ABT-450, BI-201355 y GS-9451, con los que se consigue mejorar los efectos adversos que presentan BOC y TEL, y otras moléculas como MK-5172 y ACH-2664 que además tienen alta barrera genética a la resistencia. La tabla 1 resume la estructura, fase de desarrollo y principales RAV de los IP activos frente al VHC. Como se puede deducir de la tabla, un aspecto fundamental que hay que conocer sobre los IP-VHC es la existencia, en general, de una elevada resistencia cruzada de clase²¹.

Tratamiento con inhibidores de la proteasa del VHC disponibles

Pacientes mono infectados. Los datos de los ensayos clínicos de TEL²²⁻²⁴ y BOC^{25,26} en pacientes sin tratamiento previo infectados por genotipo 1 en combinación con INF-PEG y RBV, han demostrado un incremento en la RVS entre el 25-31% frente al grupo comparador de INF-PEG y RBV. Además, muchos de estos pacientes tienen RVRe, lo que permite acortar el tratamiento.

En pacientes cirróticos, los nuevos IP tienen una RVS variable, que oscila con TEL entre el 84% de los recaedores, el 34% en los parcialmente respondedores y solo el 14% en los respondedores nulos²⁷ (REALIZE). Con BOC, la RVS en estos llega hasta el 77%²⁸. En todos los casos, la RVS es mejor con los tratamientos prolongados y los estudios incluyen un escaso número de pacientes.

Tanto con BOC como con TEL, la duración del tratamiento se establece en función de la cinética viral, que además permite establecer reglas de parada diferentes para uno y otro fármaco.

BOC se administra siempre tras un período de 4 semanas de INF-PEG y RBV (*lead-in*) y, en pacientes sin tratamiento previo, cuando la CV se hace indetectable en las semanas 8 y 12 se interrumpe el tratamiento en la semana 24. Sin embargo, si en la semana 8 es detectable pero en la 12 se hace indetectable, el tratamiento con BOC se mantiene hasta la semana 36, prolongándose hasta la 48 el INF-PEG y RBV. Esta misma duración se establece en los pacientes recaedores y respondedores parciales. Los pacientes cirróticos, los nulos respondedores a un tratamiento previo con biterapia y los coinfectados por VIH deben mantener el tratamiento con BOC hasta finalizar la semana 48. La dosis es de 800 mg (4 comprimidos de 200 mg) cada 8 h administrados con alimentos. TEL se administra en todos los casos durante 12 semanas, no precisa *lead-in* con INF-PEG y RBV aunque, como se verá más adelante, puede ser una herramienta útil en el manejo de los pacientes. La duración del tratamiento es de 24 semanas cuando se comprueba RVRe (indetectabilidad en las semanas 4 y 12) en sujetos sin tratamiento previo o en los recaedores. En cualquier otra circunstancia, como cirróticos, respondedores parciales, respondedores nulos o coinfectados con VIH, el tratamiento con INF-PEG+RBV se prolonga hasta la semana 48. La dosis de TEL es de 750

mg (2 comprimidos)/8 h con alimentos, pero se pueden administrar también 3 comprimidos/12 h²⁹.

Las reglas de parada para BOC se establecen en las semanas 12 y 24, que son puntos diferentes a los de la toma de decisiones para la duración del tratamiento, de forma que en la semana 12 la CV tiene que ser < 100 UI/ml e indetectable en la semana 24; en caso contrario se suspende el tratamiento. Para TEL, las reglas de parada se basan en la CV en las semanas 4 y 12, que debe ser < 1.000 UI/ml y siempre indetectable en la semana 24. Hay que destacar la importancia del concepto "indetectable", que en este escenario quiere decir ausencia de replicación, e instar a los laboratorios de diagnóstico a que, en la medida de sus posibilidades, diferencien claramente en sus informes cuando el resultado indique ausencia de ARN de VHC o si está por debajo del límite de detección. Además es necesario destacar la necesidad de informar los resultados con carácter "urgente" y en ningún caso en plazos superiores a 1 semana, lo que se justifica por el coste económico de estos fármacos, los efectos adversos y porque la exposición al fármaco en presencia de replicación viral conducirá rápidamente a la selección de RAV.

Hay que señalar que no todos los pacientes con genotipo 1 son candidatos a recibir triterapia. Así, aquellos con baja CV basal, genotipo de IL28B CC y bajo índice de fibrosis deben ser tratados con biterapia, porque tienen muchas probabilidades de tener RVS. En todos los casos, a las 4 semanas debe comprobarse la existencia de RVRe y, si no se produce, iniciar tratamiento con un IP tras este período de inducción *lead-in*, lo cual, como hemos visto anteriormente, es mandatorio con BOC y no interfiere la respuesta con TEL. Esta estrategia permitirá evitar algunos tratamientos con IP, con el consiguiente ahorro económico y de efectos adversos atribuidos a estos fármacos³⁰. Por otra parte, la cinética viral en la semana 4 permite identificar a los sujetos con escasa sensibilidad a INF, que son los que reducen la CV menos de 1 log₁₀ y desarrollarán rápidamente resistencias a los IP, especialmente a BOC, obteniéndose RVS solamente en el 33 frente al 76% en pacientes previamente tratados³¹. En este mismo escenario, las tasas de respuesta con TEL son del 33 frente al 82%³².

Pacientes coinfectados (VIH-VHC). Hay 2 ensayos en fase II que evalúan el tratamiento de los coinfectados VIH-VHC con los nuevos IP. Ambos incluyen un escaso número de pacientes y, aunque solo disponemos de datos de la semana 12 postratamiento, este punto se considera equivalente a RVS. Con TEL se incluyeron pacientes con y sin tratamiento antirretroviral (TAR), que podía incluir atazanavir potenciado con ritonavir (ATZ/r) o efavirenz (EFV), en todos los casos en combinación con tenofovir y emtricitabina. La RVS fue del 74 frente al 45% en los pacientes con biterapia, sin diferencias en función de tener o no TAR³³. Estudios farmacocinéticos han mostrado interacciones con IP diferentes de ATZ que desaconsejan su utilización; con EFV es preciso aumentar la dosis de TEL a 1.125 mg/8 h y se puede emplear también, como tercer fármaco, etravirina, rilpivirina y raltegravir (RAL). El 8% interrumpió el tratamiento por efectos adversos.

Con BOC disponemos también de datos de respuesta viral en la semana 12 después del tratamiento, solo en pacientes con TAR, en este caso con análogos de nucleósidos y cualquiera de los IP actuales, RAL o maraviroc. La RVS en la semana 12 fue del 61 frente al 27% con biterapia, con un 9% de interrupciones por efectos adversos, cifra similar a la de la población no coinfectada³⁴. Un estudio farmacocinético posterior en sujetos sanos ha puesto de manifiesto la existencia de interacciones importantes con todos los IP, por lo que se recomienda su utilización solamente con RAL como tercer fármaco³⁵. En ausencia de estudios concluyentes, la Agencia Española del Medicamento, asesorada por un grupo de expertos *ad hoc*, ha establecido unos criterios de utilización de los IP frente a VHC en coinfectados, que básicamente son: existencia de fibrosis F3-F4; hepatopatía compensada (Child-Pugh grado A); Hb > 11 g en mujeres y de 12 en varones

nes, y buen control viroinmunológico, con más de 100 CD4 o porcentaje de linfocitos > 12% y CV-VIH < 1.000 copias/ml.

Efectos adversos. El tratamiento con INF-PEG y RBV produce numerosos efectos adversos. Los más frecuentes son: síndrome pseudo-gripal, que desaparece tras las primeras semanas, síntomas neuropsiquiátricos, síntomas gastrointestinales y, especialmente, alteraciones hematológicas.

Hay que destacar la *anemia* secundaria a la RBV, que en el proceso de fosforilización intraeritrocitaria consume gran cantidad de ATP y conduce a hemólisis extravascular. La anemia se maneja habitualmente reduciendo la dosis de RBV; sin embargo, esta puede ser crítica en los genotipos con peor pronóstico en tratamiento con biterapia, así que, con la finalidad de no reducir su dosis, se ha empleado eritropoyetina, tema que ha sido controvertido, aunque un metaanálisis reciente confirma mejoría de la RVS y de la calidad de vida³⁶. La *leucopenia* es atribuible al INF y es relativamente frecuente en cirróticos, se maneja habitualmente reduciendo la dosis de INF-PEG y pueden administrarse factores estimulantes de colonias de granulocitos, aunque no se ha relacionado la leucopenia con aumento de la frecuencia de infecciones³⁷. La *trombopenia* es también secundaria a la administración de INF-PEG y constituye un factor limitante del tratamiento, especialmente en cirróticos. Recientemente se ha comunicado un aumento de la RVS en pacientes trombopénicos tratados con eltrombopag³⁸.

La adición de un IP puede potenciar algunos de los efectos adversos del tratamiento con INF-PEG y RBV, especialmente los hematológicos, aunque hay un perfil de efectos adversos diferente para BOC y TEL en los ensayos de registro. En el caso de TEL³⁹, cuando se compara con el grupo control tratado con biterapia clásica, se presenta con más frecuencia prurito y exantema, así como náuseas, anemia y diarrea; hasta un 51% presenta efectos adversos graves que condicionan interrupción del tratamiento en el 12% de los pacientes. Los efectos adversos cutáneos relacionados con TEL⁴⁰ se sitúan en torno al 6-7% y, generalmente, se trata de exantema pruriginoso y ecematoso. Comienza durante las primeras 4 semanas en la mitad de los casos, pero puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. La progresión hacia formas graves se produce en menos del 8% de los casos. Se clasifican en grados de 1 a 4, en función de la extensión corporal y la afectación mucosa. El grado 4 se presenta como síndrome DRESS o de Steven Johnson. Para BOC, los efectos adversos que más lo diferencian de la biterapia convencional son la anemia y la disgeusia⁴¹; el porcentaje de pacientes que presentan EA graves se reduce al 29% y en un 6% hay que suspender el tratamiento⁴².

Los IP contribuyen a la anemia, posiblemente por toxicidad medular directa, lo que incrementa esta alrededor de 1 g/dl, con respecto a la observada con la biterapia. El manejo de la anemia con reducción de la dosis de RBV es el tratamiento de elección con IP, pues no comporta disminución de RVS⁴³.

Inhibidores de la polimerasa viral (NS5B)

La polimerasa viral NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN que se encarga de la replicación viral. Hay 2 grandes grupos de fármacos en esta clase de AAD⁴⁴, los análogos de nucleós(t)idos, que son fármacos con una estructura similar a los sustratos naturales de la enzima y que actúan como terminadores de la cadena de polimerización del ARN, y los no análogos de nucleósidos, que son inhibidores alostéricos de la ARN polimerasa, e inducen cambios conformacionales en la enzima inactivando el complejo de replicación.

Análogos de nucleós(t)idos. El centro activo de NS5B está altamente conservado entre los diferentes aislados del VHC; por ello, estos fármacos son potencialmente activos frente a todos los genotipos del VHC (actividad pangénica). Tras monoterapia durante

3-14 días, estos fármacos consiguen una reducción entre 0,7 a 2,7 log de la CV⁴⁴. Presentan una alta barrera genética y baja resistencia cruzada de clase.

No análogos de nucleósidos. La estructura de NS5B se asemeja estructuralmente al complejo *palm-thumb-finger*. En su estructura se han localizado hasta 4 lugares de unión a los que, tras incorporarse una molécula, puede ejercer un efecto alostérico que conduzca a la inhibición de la actividad enzimática. Estos 4 lugares se conocen como "thumb-I", "thumb-II", "palm-I" y "palm-II", y frente a cada uno de ellos se ha desarrollado un grupo farmacológico de AAD, que se conocen como NN-I, NN-II, NN-III, y NN-IV, respectivamente⁴⁵. Al actuar todos estos fármacos en zonas más alejadas del centro activo de la enzima, la posibilidad de aparición de RAV es mayor. Tras monoterapia durante 3-14 días, estos fármacos consiguen una reducción de entre 0,6 a 3,7 log₁₀ de la CV⁴⁴. Presentan baja barrera genética a la resistencia y la resistencia cruzada de clase es variable en función de las diferentes moléculas.

Inhibidores del complejo de replicación NS5A

La proteína que codifica NS5A es esencial para el ciclo de replicación del VHC, aunque su función exacta es, por el momento, desconocida. Aun así se han diseñado fármacos que son capaces de inhibir su función; su mecanismo de acción es probable que resida en la inhibición de la interrelación entre la proteína NS5A y los lugares de replicación intracelular del VHC²¹. Las principales características de esta clase son su actividad pangénica, la ausencia de resistencia cruzada con otros AAD y una buena actividad antiviral⁴⁶⁻⁴⁹, aunque esta es menor en los genotipos 1a, fundamentalmente condicionada por la baja barrera genética a la resistencia a estos fármacos de este genotipo en concreto⁵⁰. La resistencia cruzada de clase es variable en función de las diferentes moléculas. Tras monoterapia durante 3-14 días, estos fármacos consiguen una reducción de entre 2,1 a 3,9 log₁₀ de la CV⁴⁴.

Inhibidores de la ciclofilina

Las ciclofilinas son proteínas ubicuas en células humanas, que se relacionan con el plegamiento de los polipéptidos para adquirir su estructura tridimensional (*protein folding*). Estas proteínas participan en el ciclo de replicación del VHC como reguladores funcionales de la actividad de la ARN polimerasa (NS5B).

Alisporivir, un inhibidor de la ciclofilina, ha demostrado actividad antiviral frente a los genotipos 1-4 del VHC, con una buena actividad antiviral, consiguiendo descensos de hasta 4,5 log en la CV tras 4 semanas de tratamiento, en combinación con PEG-RBV⁴⁴. Presentan alta barrera genética a la resistencia y la resistencia cruzada de clase es baja.

Las características, en cuanto a fármacos principales, fase de desarrollo, barrera genética, resistencia cruzada, actividad antiviral y actividad frente a diferentes genotipos se resumen en la tabla 2.

Conclusiones

En pacientes mono infectados con genotipo 1, la terapia combinada de IP frente al VHC (BOC o TEL) en combinación con INF-PEG y RBV, permite un incremento aproximado de un 30% en las tasas de RVS, con respecto a la biterapia con INF-PEG y RBV. La introducción de estos fármacos en la práctica clínica supone una modificación de los parámetros de monitorización en los laboratorios, en especial en lo que se refiere a reglas de parada y a rapidez en la entrega de resultados. En un futuro cercano dispondremos de un elevado número de nuevos AAD, que en la actualidad se encuentran en distintas fases de desarrollo clínico. Algunos de ellos ya han alcanzado fases avanzadas de desarrollo, tanto en combinación con INF-PEG y RBV como en terapias libres de INF, con muy elevadas tasas de RVS.

Tabla 2
Familia, fase de desarrollo, barrera genética, resistencia cruzada, actividad antiviral, actividad frente a diferentes genotipos y principales variantes de resistencia de las nuevas moléculas de acción antiviral directa (AAD)²¹

Familia	Actividad antiviral	Barrera genética	Resistencia cruzada	Genotipos	RAV
<i>Inhibidores NS5A</i>	+++	Baja (1b > 1a)	Alta	Pan (1b > 1a)	M28T, Q30HR, L31MFV, P32L, Y93CHN
BMS790052 (fase IIa)					
BMS824393 (fase I)					
PPI461 (fase I)					
AZD7295 (fase I)					
<i>Inhibidores ciclofilina</i>	++	Alta	Baja	Pan	-
Alisporivir (fase II)					
SCY-635 (fase I)					
<i>Inhibidores NS5B (polimerasa)</i>					
Nucleós(t)idos	++	Alta	Baja	Pan	
PSI7977 (fase IIa)					S282T
RG7128 (fase II)					
No nucleósidos	++	Baja	+/- (familias)	Genotipo 1 (1b > 1a)	
BI207127 (fase II) NN-I					NN-I: M494IA; P495SLAT; P496AS; V499A
Filibuvir (fase II) NN-II					NN-II: L419MV; M423TIV; Y448CH; I482LVT
VX-222 (fase II) NN-II					NN-III: M414L
ABT-333 (fase II) NN-III					NN-IV: C316YN; S365TA
ABT-072 (fase II) NN-III					
Tegobuvir (fase II) NN-IV					
IDX375 (fase I) NN-IV					
VX-759 (fase I) NN-II					
<i>Inhibidores NS3/4A (proteasa)</i>	+++	Baja (1b > 1a)	Alta	1. ^a gen (1b > 1a) 2. ^a gen (Pan)	V36AM; T54SA; V55A; Q80RK; R155KTQ; A156S; A156TV; D168VTH; V170AT

RAV: variantes asociadas a resistencias.

Agradecimientos

Federico García es beneficiario de un contrato de intensificación de la actividad investigadora (2012, Consejería de Salud, SAS) y ha sido investigador principal de las siguientes becas de investigación sobre infección VIH: Junta de Andalucía (PI 0377/05, PI0129/07, PI0408/08, ACC004/09, PI0123/10), FIS (05/1513, 07/0207), Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA del FISs (ISCIIRETIC0006/0016) y Convocatoria de Investigación Independiente, Ministerio de Sanidad (EC11-001).

Conflicto de intereses

José Hernández Quero ha recibido honorarios por consultorías de Janssen, Roche y MSD. Federico García ha recibido honorarios por consultorías de Roche, MSD, Viiv y Abbott.

Bibliografía

- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-92.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
- Berg T, Andreone P, Pol S, Roberts SK, Younossi ZM, Diago M, et al. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peginterferon/ribavirin treatment failure: post-hoc analysis of the Phase III REALIZE study. *Hepatology.* 2011;54: Abstract 32.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.

- Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with Peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol.* 2005;43:425-33.
- Sarrazin C, Sussler S, Doebering A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol.* 2011;54:415-21.
- Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence and sequel in hepatitis C virus infection: a perspective on long term outcome. *Semin Liver Disease.* 2000;20:17-35.
- Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Serrano M, Merino D, Ríos MJ, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:969-74.
- Maroto MC, García F. Variabilidad genética del virus de la hepatitis C. *Boletín de Control de Calidad SEIMC.* 2002;14:47-52.
- Pearlman BL. Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care. *The Lancet [revista electronica]* Published online May 29, 2012 [consultada 5-5-2012]. Disponible en: <http://www.thelancet.com/infection>.
- Fontaine H, Pol S. Antiviral activity of telaprevir and boceprevir for the treatment of hepatitis C virus infection in treatment-experienced patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35 Suppl 2:S59-63.
- Kwo PY. Boceprevir: a novel nonstructural 3 (NS3) protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5:179-88.
- Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology.* 2007;46:631-9.
- Tong X, Chase R, Skelton A, Chen T, Wright-Minogue J, Malcolm BA. Identification and analysis of fitness of resistance mutations against the HCV protease inhibitor SCH 503034. *Antiviral Res.* 2006;70:28-38.
- Powdrill MH, Tchesnokov EP, Kozak RA, Russel RS, Martin R, Svarovskaia ES, et al. Contribution of a mutational bias in hepatitis C virus replication to the genetic barrier in the development of drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:20509-13.
- Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2010;138:447-62.
- Sussler S, Vermehren J, Forestier N, Welker MW, Grigorian N, Füller C, et al. Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir. *J Clin Virol.* 2011;52:321-7.
- Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, Dieryuck I, Zhang E, Spanks J, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in Telaprevir phase 3 clinical trials. 46th

- Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Berlin, 30 marzo-3 abril 2011.
19. Howe JA, Qiu P, Ogert RA, Méndez P, Brass CA, Albrecht J, et al. Frequencies of resistance-associated amino acid variants detected by 454-sequencing during combination treatment with Boceprevir plus Peginteron (Peginterferon alfa-2B)/Ribavirin in HCV (GT1)-infected patients. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Berlin, 30 marzo-3 abril 2011. Abstract 433.
 20. Chevaliez S, Rodríguez C, Soullier A, Ahmed-Belkacem A, Hezode C, Pawlotsky JM. Molecular characterization of HCV resistance to telaprevir by means of ultra-deep pyrosequencing: pre-existing resistant variants and dynamics of resistant populations. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Berlin, 30 marzo-3 abril 2011. Abstract 363.
 21. Poveda E, Soriano V. Drug resistance testing in hepatitis C therapy. *Future Virology*. 2012;7:309-21.
 22. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-16.
 23. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365:1014-24.
 24. Burney T, Dusheiko G. Overview of the PROVE studies evaluating the use of telaprevir in chronic hepatitis C genotype 1 patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:151-60.
 25. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16.
 26. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-206.
 27. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28.
 28. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1207-17.
 29. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 h with ribavirin and peginterferon -2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:459-68.
 30. Michaels AJ, Nelson DR. New therapies in the management of hepatitis C virus. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:196-201.
 31. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, Roberts S, et al. REALIZE trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin. *J Hepatol*. 2011;54:S3.
 32. Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ. Subanalyses of the Telaprevir lead-in in the REALIZE study: response at week 4 in not a substitute for prior null response categorization. *J Hepatol*. 2011;54:S1-24.
 33. Dieterich DT, Soriano V, Sherman K, Girard PM, Rockstroh J, Adiwijaya B, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients: SVR12 interim analysis. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 5-8, 2012. Abstract 46.
 34. Sulkowski M, Pol S, Cooper C, Fainboim H, Slim J, Rivero A, et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 5-8, 2012. Abstract 47.
 35. Hulskotte E, Feng HP, Xuan F, Van Zutven M, O'Mara E, Youngberg S, et al. Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, lopinavir, and darunavir. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 5-8, 2012. Abstract 771B.
 36. Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnavaet B. Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2012;19:88-93.
 37. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:1273-9.
 38. Afdhal NH, Dusheiko G, Giannini EG, Chen PJ, Han KH, Mohsin A, et al. Final results of ENABLE 1, a Phase 3, multicenter study of eltrombopag as an adjunct for antiviral treatment of hepatitis C virus-related chronic liver disease associated with thrombocytopenia. *Hepatology*. 2011;54:1427-8.
 39. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al; PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1827-38.
 40. Cacoub P, Marc B, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatology*. 2012;56:455-63.
 41. Thomas DL. Advances in the treatment of hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med*. 2012;20:5-10.
 42. Hézode C, Dorival C, Zoulim F, Poynard T, Mathurin P, Pol S, et al. Real-life safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders. First results of the french early access program (ANRS CO20-CUPIC). 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Barcelona, 18-22 abril, 2012. Abstract 8.
 43. Poordad FF, Lawitz EJ, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, et al. SVR rates similar in boceprevir-treated patients randomized to RBV dose reduction or erythropoietin for anemia management in prospective trial. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Barcelona, 18-22 abril, 2012. Abstract 1419.
 44. Vermehren J, Sarrazin C. New HCV therapies on the horizon. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:122-34.
 45. Beaulieu PL. Non-nucleoside inhibitors of the HCV NS5B polymerase: progress in the discovery and development of novel agents for the treatment of HCV infections. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007;8:614-34.
 46. Targett-Adams P, Graham EJ, Middleton J, Palmer A, Shaw SM, Lavender H, et al. Small molecules targeting hepatitis C virus-encoded NS5A cause subcellular redistribution of their target: insights into compound modes of action. *J Virol*. 2011;85:6353-68.
 47. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology*. 2012;55:742-8.
 48. Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder LB, Nguyen VN, Fridell RA, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*. 2010;465:96-100.
 49. Fridell RA, Qiu D, Wang C, Valera L, Gao M. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3641-50.
 50. Nettles RE, Gao M, Bifano M, Chung E, Persson A, Marbury TC, et al. Multiple ascending dose study of BMS-790052, a nonstructural protein 5A replication complex inhibitor, in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*. 2011;54:1956-65.