

Universidad de Valencia, España
Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología

Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la Hepatitis C

New perspectives in the pharmacological treatment of Hepatitis C

Sol Gómez-Aparicio^I, Juan Vicente Esplugues^{II} y Fernando Alegre Guerra^{III}

^IMédico Interno Residente de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario "Dr. Peset". solgomezaparicio@gmail.com

^{II}Catedrático de la Universidad de Valencia en el Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universitat de Valencia, España. Miembro Científico de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO). Hospital Universitario "Dr. Peset", Valencia, España.

Investigador Principal del Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades hepáticas y digestivas, CIBERehd, Valencia, España. juan.v.esplugues@uv.es

^{III}Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universitat de Valencia, España. Profesor de la Facultad de Veterinaria y Ciencias Experimentales de la Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir". fernando.alegre@uv.es

RESUMEN

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial. Alrededor de 60-80% de los infectados sufren una infección crónica pudiendo desarrollar otras patologías hepáticas como cirrosis y hepatocarcinoma. El tratamiento contra el VHC ha experimentado un enorme avance en la última década, cuya culminación ha llegado con la aparición de los Agentes Antivirales Directos (AAD) que han conseguido obtener tasas de curación superiores a 90%.

Objetivo: Describir los diferentes mecanismos de acción de los AAD, además de contrastar los principales ensayos clínicos que están actualmente en desarrollo, hacer recomendaciones acerca de las opciones de tratamiento disponibles y perfilar los cambios que van a tener lugar en el tratamiento farmacológico de la Hepatitis C.

Material y Métodos: Se realizaron varias búsquedas sistemáticas en la base de datos Pubmed, en los artículos expuestos en el Congreso *The liver meeting* en noviembre de 2014 de la AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), así como en la guía de la EASL (*European Association for the Study of the Liver*).

Desarrollo: La llegada de nuevos fármacos con nuevas estrategias terapéuticas están incrementando la complejidad de la terapia, por ello es necesario conocer estos nuevos fármacos y sus posibles combinaciones.

Conclusiones: Los excelentes resultados de la terapia con AAD han producido un intenso cambio en las recomendaciones terapéuticas, al permitir terapias de menor duración, mejor toleradas y de mayor seguridad.

Palabras claves: Virus hepatitis C, genotipos, antivirales de acción directa, tratamiento farmacológico, mecanismo de acción, sofosbuvir, respuesta virológica sostenida.

ABSTRACT

Introduction: The infection by the Hepatitis C virus (HCV) is one of the most common causes of liver's disease worldwide. Approximately between 60-80% of infected people, infection becomes chronic, and can lead in the long-term to the development of other liver's diseases such as cirrhosis and the hepatocellular carcinoma. Treatment of HCV has progressed enormously in the last decade, concluding with the development of Direct-acting Antiviral Agents (DAA), which has achieved cure rates over 90%.

Objective: To know the different available treatments options as well as which will be available in a near future.

Materials and methods: Several systematic searches were made in the PubMed database; in the articles from the "liver meeting" congress of AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) in November 2014 and in the EASL (European Association for the Study of Liver) guide.

Development: The arrivals of new drugs with new therapeutic strategies have made this therapy more complex, and for that reason it is necessary to have knowledge of these drugs and their possible combinations.

Conclusions: The excellent results of the therapy with AAD have made a huge change in therapeutic recommendations, making possible shorter therapies, better tolerated by patients and safer for health.

Keywords: Hepatitis C virus, genotypes, direct acting antivirals, pharmacotherapy, mechanism of action, sofosbuvir, sustained virological response.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta a 3% de la población mundial, y ocasiona más de 15 000 muertes al año.^{1,2} Desde el descubrimiento del VHC en 1989 el tratamiento de la hepatitis C ha experimentado un enorme avance, con una mejora progresiva en la tasa de curación según se han ido introduciendo nuevos protocolos terapéuticos por la aparición de nuevos fármacos. Se comenzó en la década los 90 con 10% de curación hasta alcanzar en 2011, 60-70% al introducir la triple terapia, compuesta por interferón- α pegilado (pegIFN α), ribavirina (RBV, análogo de guanósina) e inhibidores de la proteasa (IP) de 1^a generación. Sin embargo, estas cifras son muy inferiores a las que se están publicando recientemente con los nuevos fármacos introducidos en 2014, los denominados Agentes Antivirales Directos (AAD), donde se alcanzan tasas de curación de hasta 90%.^{1,3,4,5}

OBJETIVO

El objetivo de este artículo es describir los diferentes mecanismos de acción de los AAD, contrastar los principales ensayos clínicos que están actualmente en desarrollo, hacer recomendaciones acerca de las opciones de tratamiento disponibles y perfilar los cambios que van a producirse.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos Pubmed. En primer lugar la fórmula empleada fue ("hepatitis C" OR "hepacivirus") [MeSH] AND ("therapeutics") [MeSH]. La búsqueda se limitó a publicaciones en 2014, artículos de revisión e idioma inglés; se obtuvieron 133 artículos.

La siguiente búsqueda se realizó con la herramienta de búsquedas avanzada de la base de datos Pubmed mediante la fórmula: ("hepatitis C") [MeSH] AND ("therapy") [AllFields], la búsqueda se limitó a publicaciones en 2014, artículos de revisión e idioma inglés y se obtuvieron 60 artículos.

Se realizó una tercera búsqueda en la base de datos Pubmed mediante la fórmula: ("HCV") [MeSH] AND ("virology" OR "viral") [MeSH] AND ("cycle") [AllFields] limitada a publicaciones en 2014 e idioma inglés y se obtuvieron 96 resultados.

También se realizó un análisis de los resúmenes del Congreso "*The liver meeting*" en noviembre de 2014 de la AASLD y se consultó la guía de la EASL en combinación con la EMA (*European Medicines Agency*) publicada en Abril de 2014 con el título "*EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014*".

DESARROLLO

Características y limitaciones del tratamiento actual

El objetivo principal del tratamiento de la hepatitis C es alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS), considerada equivalente de curación.

La adición de RBV a la monoterapia con interferón es crucial, aumentando la RVS en 45-80% de los pacientes según el genotipo del virus.^{1,9,10} Sin embargo es un fármaco difícil de tolerar, pues está asociado con importantes efectos secundarios como síntomas gripales, depresión o anemia, obliga a que 9-15% de los pacientes interrumpa el tratamiento.^{1,5} Además existen pacientes con contraindicaciones absolutas para el IFN como aquellos con trastornos psiquiátricos inestables o enfermedad hepática descompensada.^{9,11}

Boceprevir y Telaprevir, dos IP NS3/4A de 1ª generación, fueron los primeros AAD en ser aprobados junto con pegIFNα y RBV para el tratamiento del GT1. Su introducción mejoró la RVS de la terapia con solo IFN + RBV, se alcanzó 60.8-74.7 % en el caso de boceprevir y 54.2-74.8% con Telaprevir.^{1,7} Estos fármacos también aumentaron la dificultad del tratamiento, interactuando con fármacos antirretrovirales, inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inmunosupresores.⁶ También aumentó la toxicidad del tratamiento (especialmente en cirróticos), los efectos secundarios (anemia con Boceprevir y *rash* con Telaprevir) y las tasas de abandono.^{3,5,6,7,12} La triple terapia formada por Telaprevir/Boceprevir + pegIFNα + RBV ha sido sustituida por un IP que pertenece a la "segunda oleada" de la 1ª generación, Simeprevir.

Sin embargo, la terapia farmacológica no es el único elemento determinante en la curación de la hepatitis C, existen factores dependientes del huésped que influyen en la respuesta al tratamiento como la edad, al contagio inferior a 40 años, etnia blanca/asiática, IMC adecuado, ausencia de coinfección con otros virus (VIH, VHB), ausencia consumo de alcohol y ausencia de enfermedad hepática avanzada, que predicen una mejor RVS.^{1,6}

Agentes antivirales directos: fármacos y familias

A continuación se exponen las tres principales familias de AAD y los antivirales dirigidos contra el huésped, cuyos fármacos podemos ver recogidos en la tabla 1.

Tabla 1. AAD y antivirales contra el huésped en desarrollo clínico^{12,21}

Familia fármaco	Generación	Fármaco	Fase de desarrollo
IP NS3/4A	Primera generación	Telaprevir	Aprobado
		Boceprevir	Aprobado
	"Segunda oleada"	Simeprevir	Aprobado
		Faldaprevir	III

		Asunaprevir	III
		ABT-450/r	Aprobado
		Danoprevir/r	III
		Sovaprevir	II
		Vedoprevir	II
		IDX320	III
		Vaniprevir	III
	Segunda generación	MK-5172	III
		ACH-2684	II
		IDX320	II
Inhibidores NS5B	Análogos de nucleótido	Sofosbuvir	Aprobado
		VX - 135	II
	Análogos de nucleósido	Mericitabine	III
	No análogos de nucleósido	BMS-791325	III
		TMC647055	II
		Lomibuvir	II
		GS-9669	II
Dasabuvir (ABT-333)		Aprobado	
ABT-072	II		
Setrobuvir	II		
Inhibidores de NS5A	Primera generación	Daclatasvir	Aprobado
		Ledipasvir	Aprobado
		Ombitasvir	Aprobado
		PPI-668	II
		PPI-461	II
		ACH-2928	II
		GSK2336805	II

		BMS824393	II
		Samatasvir	II
	Segunda generación	MK-8742	II
		ACH-3102	II
		GS-5816	II
Inhibidores de ciclofilina	Primera generación	Alisporivir	II
		SCY-635	II
Antagonistas miRNA-122	Primera generación	Miravirsén	II

Inhibidores de la proteasa NS3/4A

Los IP NS3/4A son compuestos peptidomiméticos dirigidos contra la serín proteasa NS3/4A. Estos fármacos se unen al sitio catalítico de la enzima y bloquean el procesamiento post-traducciona l de la proteína viral, y evitan así la liberación de proteínas estructurales no funcionantes.¹²

En mayo de 2014 fue aprobada la triple terapia (IFN + RBV) con Simeprevir en la UE. Pese a que las cifras de RVS son buenas, el Simeprevir posee una limitación importante, pues existen virus con polimorfismos asociados a una respuesta reducida (25% del GT1a contienen el polimorfismo Q80K que produce resistencia in vivo).⁷ Se ha relacionado al Simeprevir con fotosensibilidad, rash e hiperbilirrubinemia. Las interacciones farmacológicas más frecuentes se producen con estatinas, antagonistas del canal del calcio, antibióticos, antirretrovirales del VIH y benzodiazepinas. Además, Simeprevir no debe administrarse en pacientes con insuficiencia hepática.⁹

Actualmente existen varios fármacos de este grupo en fase II y III de estudio como son faldaprevir, vaniprevir o asunaprevir de primera generación y MK - 5172, ACH-2684 e IDX320 de segunda generación.^{5,12}

Inhibidores de la polimerasa NS5A

Los inhibidores de la NS5A se unen al dominio 1 de la proteína y bloquean su capacidad para regular la replicación del virus, además inhabilitan el ensamblaje y la liberación de las partículas virales.¹²

Ledipasvir y Daclatasvir han sido aprobados por la FDA y la EMA, basándose en los resultados obtenidos en los estudios COMMAND-1, 2 y 3 (tablas 2 y 3). Ambos presentan mínimos efectos adversos e interacciones.⁵ La segunda generación de inhibidores NS5A incluye MK-8742, ACH-3102 y GS-5816, se encuentran en fases II y

III de estudio y poseen actividad pangenotípica y una mayor barrera frente a las resistencias.^{1,12}

Inhibidores de la polimerasa NS5B

Existen 2 clases de inhibidores de NS5B según su mecanismo de acción: inhibidores nucleótidos/nucleósidos (NIs) e inhibidores no nucleótidos/nucleósidos (NNIs).

Los NIs son profármacos que se unen al sitio activo de la ARN polimerasa ARN dependiente (RdRp) NS5B y causan una parada prematura de la cadena, actúan como falsos substratos para la RdRp del VHC.^{12,13} Los humanos carecen de este tipo de ARN polimerasa, aportando al tratamiento una elevada especificidad y mínimos efectos secundarios.^{6,13} Presentan actividad pangenotípica, mínima toxicidad, mínimas interacciones farmacológicas y una elevada barrera frente a las resistencias.^{3,12}

Sofosbuvir fue el primer NI NS5B en ser aprobado para el tratamiento contra el VHC. Supuso una disminución de la duración del tratamiento y un aumento de la barrera frente a las resistencias. Además requiere una única administración diaria y presenta mínimas interacciones farmacológicas.^{9,15} Se aprobó como tratamiento del genotipo 1 y 4 junto con pegIFN α y RBV 12 semanas y para GT2/GT3 junto con RBV durante 12 y 24 semanas respectivamente, basándose en los estudios PROTON, ATOMIC, NEUTRINO y LONESTAR-2 con pegIFN α (tabla 2) y en FISSION, POSITRON, FUSION, VALENCE y SPARE sin pegIFN α (tabla 3); se convirtió en la primera terapia aprobada libre de interferón.

Tabla 2. Resultados de los estudios de AAD combinados con Ppeginterferón y Ribavirina

Agente (estudio)	N	Población	Comparador	Duración (semanas)	RVS	Comentarios
Inhibidores de la proteasa NS3/4A						
Telaprevir (ADVANCE) ^{1,10}	1088	TN, GT1	pegIFN α /RBV	24-48	69-75%	Fase III. Telaprevir únicamente durante las primeras 12 semanas; <i>rash</i> y anemia más frec. en el tratamiento con Telaprevir
Telaprevir (REALICE) ¹	663	TE, GT1	pegIFN α /RBV	48	64-66%; 83-88% en recaídas, 29-33% en NR	Fase III. Telaprevir únicamente durante las primeras 12 semanas; <i>rash</i> y anemia más frec. en el tratamiento con telaprevir
Boceprevir (SPRINT 2) ^{1,10}	1097	TN, GT1	pegIFN α /RBV	48	42-53% en pacientes	Fase III. Iniciar Boceprevir

						de raza negra; 67-68% en otras razas	tras 4 semanas de tratamiento; anemia y disgeusia más frec. en el tratamiento con Bboceprevir
Boceprevir (RESPOND2) ^{1, 10}	403	TE, GT1	pegIFNa/RBV	48		69-75% en recaídas, 40-52% en RP	Fase III. Iniciar Boceprevir tras 4 semanas de tratamiento; no incluidos los no respondedores
Simeprevir (QUEST I y II) ^{1,9,10}	785	TN, GT1	pegIFNa/RBV	24 - 48	80%		Fase III. Simeprevir durante 12 semanas; GT1a + Q80K; SVR 58%
Simeprevir (ASPIRE) ^{1,9,10,18}	462	TN, GT1	pegIFNa/RBV	48		77-89% en recaídas; 48-86% en RP; 38-59% en NR	Fase III. Simeprevir durante 12-48 semanas. Las tasas de SVR inferiores en previos no respondedores con cirrosis (31%)
Simeprevir (PROMISE) ^{1,9,10}	393	Recaídas, GT1V	pegIFNa/RB	24-48	79%		Fase III. Simeprevir durante 12 semanas
Faldaprevir (StartVerso 1 y 2)	1209	TN, GT1	pegIFNa/RBV	24-48	72-73%		Fase III. Faldaprevir durante 12 semanas; la mayoría de los pacientes durante 24 semanas
Faldaprevir (StartVerso 3) ²²	677	TE, GT1	pegIFNa/RBV	24-48		70% en recaídas; 47-58% en RP; 33% en NR	Fase III
Danoprevir ²²	237	TN, GT1	pegIFNa/RBV	12-36	63-85%		Danoprevir durante las

						primeras 12 semanas; elevaciones de la AAT grado 4 reversible en 4 pacientes
Asunaprevir ²²	47	TN, GT1	pegIFNa/RBV	24-48	83-92% en la semana 24	Fase IIa
Vaniprevir ²²	91	TN, GT1	pegIFNa/RBV	48	61-84% en la semana 24	Vaniprevir durante las primeras 4 semanas; efectos GI (náuseas, vómitos, diarrea).
Inhibidores NS5A						
Daclatasvir (COMMAND-1) ^{1,8}	395	TN, GT1	pegIFNa/RBV	24-48	58-87%	Fase II. Tasas inferiores en GT1a (58-60%) que en GT1b (78-87%)
Daclatasvir (COMMAND-2/3) ^{1,8}	151	TN, GT2/3	pegIFNa/RBV	12-24	83-88% en GT2; 69-79% en GT3	Fase II. La mayoría de los pacientes 12 ó 16 semanas de tratamiento; mayores tasas de recaída en las semanas 0-12 en GT3
Inhibidores NS5B						
Sofosbuvir (PROTON) ^{1,9}	125	TN, GT1	pegIFNa/RBV	24-48	91%	Fase II. La mayoría GT1 (únicamente 25 pacientes tratados con GT2/3)
Sofosbuvir (ATOMIC) ^{1,18}	332	TN, GT1/4 /5/6	Ninguno	12-24	87-89%	Fase II. La mayoría GT1: no diferencias entre los grupos de 12 y 24 semanas
Sofosbuvir (NEUTRINO) ^{1,9,10,18}	327	TN, GT1/4 /5/6	Ninguno	12	90%	Fase III. La mayoría GT1; SVR 80% en 54 pacientes con cirrosis

Sofosbuvir (LONESTAR-2) ^{1,18}	47	TE, GT2/3	Ninguno	12	83-96%	83% en pacientes con GT3 y cirrosis
---	----	-----------	---------	----	--------	-------------------------------------

GT = genotipo; pegIFNa = peginterferón alfa; Q80K = polimorfismo de la proteasa NS3; RBV = ribavirina; TN = nunca tratados; TE = experiencia de tratamiento previo; NR = no respondedores; RP = respondedores parciales

Tabla 3. Resultados de los estudios de terapias antivirales de acción directa sin interferón

Agentes	N	Población	Duración (semanas)	RVS	Comentarios
Sofosbuvir + RBV (FISSION) ^{1,8,9,13,18}	499	GT2/3; TN	12	67% en ambos; sofosbuvir + RBV: 97% en GT2, 56% en GT3	Fase III. Comparado con pegIFNa/RBV; SVR 78% en GT2 y 63% en GT3
Sofosbuvir + RBV (POSITRON) ^{1,9,13,18}	278	GT2/3; intolerante IFN	12	78% sofosbuvir + RBV; 93% en GT2, 61% en GT3	Fase III. SVR 0% en placebo y RBV. Incluye pacientes cirróticos
Sofosbuvir + RBV (FUSION) ^{1,8,9,13,18}	201	GT2/3; NR	12-16	50% en 12 semanas; 73% en 16 semanas	Fase III. SVR 86-94% en GT2; SVR 30-62% en GT3. Incluye pacientes cirróticos
Sofosbuvir + RBV (VALENCE) ^{1,9}	419	GT2/3	GT2:12; GT3:24	93% en GT2, 85% en GT3	Fase III. 85 pacientes recibieron placebo; SVR en GT3 pacientes TE con cirrosis SVR 60%
Sofosbuvir + RBV (SPARE) ^{1,9}	60	GT1; TN	24	68%	Fase II. Pacientes con predictores de pobre respuesta intolerantes al IFN
Sofosbuvir + simeprevir ± RBV (COSMOS) ^{1,9,13,19}	186	GT1; TN, TE	12-24	90%	Fase II. NR con índices bajos de fibrosis (F0-F2) SVR en 12 semanas 79-96%. TE, TN con fibrosis avanzada (F3-F4) SVR en 24 semanas 96-100%
Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV ¹⁹	211	GT1/2/3; TN y TE (GT1); TN	12-24	98% en GT1; 93% en	Aparentemente no hay beneficio al añadir RBV

		(GT2/3)		GT2/3	o extender el tratamiento a 24 semanas
Daclatasvir + asunaprevir ¹⁹	222	GT1b; TN y TE	24	87,4% TN y 80,5% TE	Fase III. 135 TN (intolerantes al pegIFNa) y 87 TE. 10% cirróticos, 70% TN IL28CC y 82% TE IL28 noCC
Daclatasvir + asunaprevir + BMS - 791325 ^{8,10,13}	66	GT1; TN	12	91% para GT1a y 94% para GT1b	Fase III. 50% pacientes con estado de fibrosis F0-F1 y el 44% con F2-F3
Sofosbuvir - ledipasvir ± RBV (LONESTAR - 1) ^{1,9,13}	100	GT1; TN, TE	8-12	95 - 100%	Fase II
Sofosbuvir + ledipasvir + RBV (ELECTRON) ^{1,8,9,10,13}	95	GT1/2/3; TN	12-24	100% con RBV; 88% sin RBV	No cirróticos y no respondedores previos (estudio paralizado)
Sofosbuvir - ledipasvir ± RBV (ION - 1) ^{1,10,12,13}	865	GT1; TN	12-24	12 semanas + RBV 99%; 12 semanas sin RBV 97%; 24 semanas + RBV 98%; 24 semanas sin RBV 99%	Fase III; 16% con cirrosis compensada
Sofosbuvir - ledipasvir ± RBV (ION - 2) ^{1,12}	440	GT1; TE	12	12 semanas + RBV 96%; 12 semanas sin RBV 94%; 24 semanas con/ sin RBV 99%	Fase III; 20% con cirrosis compensada; no se detectaron diferencias con o sin RBV
ABT-450-ritonavir-ombitasvir + dasabuvir + RBV (SAPPHIRE-I) ^{1,19}	636	GT1; TN	12	96%	Fase III. No cirróticos
ABT-450-ritonavir-ombitasvir +	394	GT1; TE	12	96%	Fase III. No cirróticos, SVR

dasabuvir + RBV (SAPPHIRE-II) ^{1,19}					95% en no respondedores previos
ABT-450-ritonavir-ombitasvir + dasabuvir + RBV (PEARL-IV) ^{1,12,19}	305	GT1a; TN	12	Con RBV 97%; sin RBV 90%	Fase III. No cirróticos, los resultados sin RBV no fueron inferiores a con RBV
ABT-450-ritonavir-ombitasvir + dasabuvir + RBV (PEARL-III) ^{1,13,19}	419	GT1b; TN	12	Con RBV 99.5%; sin RBV 99%	Fase III. No cirróticos, los resultados sin RBV no fueron inferiores a con RBV
ABT-450-ritonavir-ombitasvir + dasabuvir + RBV (TURQUOISE-II) ^{1,19}	380	GT1; TN, TE	12 - 24	12 semanas 92%; 24 semanas 96%	Fase III. Todos con clase A de ChildPugh cirrosis
MK-5172 + MK-8742 ± RBV (C - WORTHY) ¹⁹	65	GT1; TN, TE	12	86 - 100%	Resultados provisionales similares ± RBV ± pegIFNa en GT1b 123 sujetos recibieron MK-5172/MK-8742 125 recibieron MK-5172/MK-8742/RBV 58 recibieron MK-5172/MK-8742/RBV/pegIFNa Incluye pacientes cirróticos o que NR
GT = genotipo; pegIFNa = peginterferón alfa; Q80K = polimorfismo de la proteasa NS3; RBV = ribavirina; TN = nunca tratados; TE = experiencia de tratamiento previo; NR = no respondedores; RP = respondedores parciales					

En lo que respecta a los NNIs, se unen a 1 de los 4 receptores alostéricos situados en la superficie de la enzima y provocan un cambio conformacional que inhibe la actividad de la ARN polimerasa y bloquea su función catalítica y por tanto, la replicación del ARN.^{12,13} Todos presentan mínima toxicidad y mínimas interacciones farmacológicas, como el Dasabuvir, recientemente aprobado en la UE, y otros que se encuentran en fase de estudio como son Lomibuvir, Setrobuvir o ABT - 072.

Antivirales dirigidos contra el huésped

La replicación del VHC también puede ser bloqueada actuando sobre las células hospedadoras del individuo infectado. Debido a que las dianas son macromoléculas de las células del huésped se piensa que tendrán actividad antiviral pangenotípica y escasas resistencias.^{12,16} Se están desarrollando fármacos dirigidos a la inhibición de la ciclofilina A (CypA) como el Alisoprivir, NIM811 o SCY-635 y un antagonista del microRNA 122, el Miravirsén.¹⁷

Sin embargo, este grupo de fármacos está presentando un mayor número de problemas en los estudios realizados, por lo que se prevé un mayor tiempo de estudio antes de su posible comercialización.¹⁶

Combinaciones farmacológicas: estudios que sustentan la terapia actual

Regímenes que contienen interferón

A pesar de la elevada toxicidad del interferón todavía no es posible prescindir del mismo en muchas situaciones, los AAD son fármacos de reciente aparición que todavía necesitan un mayor tiempo de estudio. En las tablas 2-3 se recogen los resultados de los estudios de terapias de AAD que se están utilizando.

- IP NS3/4A

Simeprevir ha sido aprobado para el tratamiento de la infección por VHC GT1 y 4^{1,10}.

- Inhibidores de la polimerasa NS5B

Los datos que sustentan la reciente aprobación del sofosbuvir junto con pegIFN α y RBV para el tratamiento de los genotipos 1 y 4 se encuentran en los estudios antes mencionados. Existe escasez de datos en cuanto al tratamiento en pacientes ya tratados, cirróticos e infectados por VHC GT1. En los pacientes cirróticos compensados infectados por VHC GT3 los resultados son excelentes, por lo que la EMA ya recomienda su uso. A pesar de los buenos resultados, se espera la temprana aprobación de regímenes libres de interferón para GT1/GT4^{1,10}.

Regímenes libres de interferón

- Sofosbuvir y Ribavirina

La combinación de Sofosbuvir con RBV ha sido aprobada para el tratamiento de la infección por VHC GT2 (12 semanas: RVS 97%) y GT3 (24 semanas: RVS 56%) con excelentes resultados; se exceptúan los pacientes cirróticos infectados por GT3 cuya RVS que no alcanza 20%.^{1,8,18}

La EMA recomienda en los pacientes infectados con VHC GT1 intolerantes al IFN y GT4 el tratamiento con sofosbuvir y RBV 24 semanas aunque esta terapia está en fase II en el estudio SPARE.¹

- Sofosbuvir con IP

En el estudio COSMOS (fase IIa) se ensaya la combinación de Sofosbuvir + Simeprevir ± RBV durante 12/24 semanas en pacientes infectados por VHC GT1 y con un score METAVIR F0-F2 que no respondieron previamente a la terapia con pegIFNα/RBV y en pacientes con F3-F4 nunca tratados o no respondedores. Este tratamiento demostró ser seguro y bien tolerado, las RVS fueron elevadas y la adición de RBV no mejoró la respuesta^{13,19,20}. Por ello, la EMA lo recomienda como alternativa en el tratamiento de los GT1/GT4, especialmente en aquellos pacientes que no toleren el pegIFNα.

- Sofosbuvir con inhibidores de la NS5A

Un grupo de pacientes infectados por VHC GT1, 2 ó 3, nunca tratados, y otro grupo de infectados por GT1, nunca tratados y no respondedores a una terapia anterior, se trataron con Daclatasvir + Sofosbuvircon/sin RBV durante 12/24 semanas. Se obtuvieron excelentes RVS, de 98%, 92% y 89% para los genotipos 1, 2 y 3, respectivamente. Pese a los buenos resultados, el número de participantes fue reducido por lo que se deben interpretar estos datos con precaución.¹⁹

Tratamiento recomendado actualmente

La elección de un régimen de tratamiento debe basarse en el genotipo del VHC, si el paciente ha recibido tratamiento previo, la duración de la terapia, el estado de salud del paciente, su capacidad para tolerar los efectos secundarios y los fármacos que toma.³ En las tablas 4 y 5 se resumen las distintas terapias alternativas según la situación del paciente.⁹

Tabla 4. Recomendaciones de la AASLD/IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) para pacientes que nunca han recibido tratamiento y recaídas^{9,11}

Población	Tratamiento recomendado	FDA	EMA	Tratamiento alternativo	FDA	EMA
Genotipo 1 (toleran pegIFNα)	Sofosbuvir (400 mg/día) + pegIFNα/RBV 12 semanas	Si	Si (A1)	Simeprevir (150 mg/día) + pegIFNα/ RBV 12 semanas y pegIFNα/RBV 12 sem. Genotipos 1b o 1a sin Q80K	Si	Si (A1)
	Daclatasvir + Sofosbuvir ± RBV (si cirrosis)12 semanas				No	Si (B1)
Genotipo 1 (no toleran pegIFNα)	Simeprevir (150 mg/día) + sofosbuvir (400 mg/día) ± RBV 12 semanas	No	Si (B1)	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 12 _(EMA) /24 _(FDA) semanas	Si	Si (B2)
Genotipo 2	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 12 semanas (16-20 si cirrosis)	Si	Si (A1)	Sofosbuvir + pegIFNα/RBV 12 semanas (cirróticos)	No	Si (B1)
Genotipo 3	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 24 semanas	Si	Si (A2)	Si toleran pegIFNα: Sofosbuvir (400 mg/día) + pegIFNα	No	Si (A2)

				/RBV 12 semanas		
	Daclatasvir + Sofosbuvir 24 semanas				No	Si (B1)
Genotipo 4 (toleran pegIFNa)	Sofosbuvir (400 mg/día) + pegIFNa/RBV 12 semanas	Si	Si (B1)	Simeprevir (150 mg/día) + pegIFNa/ RBV 12 semanas y pegIFNa/RBV 12 _(EMA) -36 semanas	No	Si (B1)
	pegIFNa/RBV + Daclatasvir 12-24 semanas (respuesta a la terapia guiada)				No	Si (B1)
	Sofosbuvir + Simeprevir ± RBV (si cirrosis) 12 semanas				No	Si (B2)
	Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV (si cirrosis) 12 semanas				No	Si (B2)
Genotipo 4 (no toleran pegIFNa)	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 12 _(FDA) -24 _(EMA) semanas	No	Si (C2)	Ninguna		
Genotipos 5 y 6	Sofosbuvir (400 mg/día) + pegIFNa/RBV 12 semanas	No	Si (B1)	Sofosbuvir + RBV 12 semanas	No	Si (C1)
<p>FDA: <i>Food and Drug Administration</i> → oficialmente aprobado: si/no, pegIFNa: peginterferón - α, RBV: ribavirina. EMA: <i>European Medicines Agency</i> → grado de recomendación (A,B,C,D). Todas las dosis son de 1000 mg para un peso corporal de hasta 75 kg y 1.200 mg para pesos superiores a 75 kg.</p>						

Tabla 5. Recomendaciones de la AASLD/IDSA para pacientes no respondedores a una terapia previa ^{9,11}

Población	Tratamiento recomendado	FDA	EMA	Tratamiento alternativo	FDA	EMA
Genotipo 1	Simeprevir (150 mg/día) + Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 12 semanas para GT 1a y 1b <i>*No en pacientes en los que fallaron los IP</i>	No	Si (B1)	Sofosbuvir (400 mg/día) 12 semanas + pegIFNa/RBV 12-24 semanas. <i>*Apto para pacientes en los que fallaron los IP</i>	Si	No
				Simeprevir (150 mg/día) + pegIFNa /RBV 12 semanas y pegIFNa/RBV 36 sem en GT1b y 1a sin Q80K <i>*No en pacientes en los que fallaron</i>	Si	Si (B1)

				<i>los IP</i>		
	Daclatasvir + Sofosbuvir + RBV 24 semanas				No	Si (B1)
Genotipo 2	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 12 semanas (16-20 si cirrosis)	Si	Si (A1)	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 12 semanas (+ pegIFN α EMA)	No	Si (B1)
Genotipo 3	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 24 semanas (no en cirróticos)	Si	Si (A2)	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 12 semanas (+ pegIFN α EMA)	No	Si (A2)
	Daclatasvir + Sofosbuvir 12 semanas				No	Si (B1)
Genotipo 4	Sofosbuvir (400 mg/día) + pegIFN α /RBV 12 semanas	Si	Si (B1)	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV 24 semanas	No	Si (C2)
	pegIFN α /RBV + simeprevir 12 semanas + PegIFN α /RBV 36 semanas				No	Si (B1)
	pegIFN α /RBV + daclatasvir 12-24 semanas (respuesta a la terapia guiada)				No	Si (B1)
	Sofosbuvir + simeprevir + RBV 12 semanas				No	Si (B2)
	Sofosbuvir + daclatasvir + RBV 24 semanas				No	Si (B2)
Genotipos 5 y 6	Sofosbuvir (400 mg/día) + pegIFN α /RBV 12 semanas	Si	Si (B1)	Sofosbuvir + RBV 12 semanas	No	Si (C2)
FDA: <i>Food and Drug Administration</i> → oficialmente aprobado: si/no, pegIFN α : peginterferón - α , RBV: ribavirina. EMA: <i>European Medicines Agency</i> → grado de recomendación (A,B,C,D). Todas las dosis son de 1000 mg para un peso corporal de hasta 75 kg y 1.200 mg para pesos superiores a 75 kg.						

Terapias disponibles actualmente y necesidades futuras

Recientemente se han aprobado varios AAD, como las combinaciones de Sofosbuvir + Ledipasvir, y el régimen de ABT-450 + Ritonavir + O en los próximos meses se espera la aprobación de la combinación Daclatasvir + Asunaprevir + BMS-791325. En la tabla 6 se pueden consultar las opciones terapéuticas disponibles en 2015.

Tabla 6. Opciones terapéuticas para la hepatitis C disponibles en 2015 ^{12,21}

VHC GT1	Simeprevir + pegIFNa + RBV	24-48 semanas
	Sofosbuvir + pegIFNa + RBV	12 semanas
	Faldaprevir + pegIFNa + RBV	24-48 semanas
	Daclatasvir + pegIFNa + RBV	24 semanas
	Asunaprevir + daclatasvir + pegIFNa + RBV	24 semanas
	Sofosbuvir + RBV (intolerantes al IFN, pre - trasplante)	24 semanas/hasta el trasplante
		12-24 semanas
	ABT - 450/r + ombitasvir + dasabuvir ± RBV	12 semanas
	Daclatasvir - asunaprevir - BMS - 791325	12-24 semanas
	Sofosbuvir + simeprevir ± RBV	12 semanas
	Sofosbuvir + faldaprevir ± RBV	12-24 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir ± RBV	8-12-24semanas
Sofosbuvir + ledipasvir (combinado dosis fija)		
VHC GT2	Sofosbuvir + RBV ± pegIFNa	12-16 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
VHC GT3	Sofosbuvir + pegIFNa + RBV	12 semanas
	Sofosbuvir + RBV	24 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir ± RBV	12-24 semanas
VHC GT4	Sofosbuvir + pegIFNa + RBV	12 semanas
	Sofosbuvir + RBV (intolerantes al IFN, pre - trasplante)	24 semanas/hasta el trasplante
		24-48 semanas
	Simeprevir + pegIFNa + RBV	12 semanas
	Sofosbuvir + simeprevir ± RBV	12-24 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir ± RBV	8-12 semanas
	24 semanas	

	Sofosbuvir + ledipasvir (combinado dosis fija) ABT - 450/r + ombitasvir + RBV	
VHC GT5 y 6	Sofosbuvir + pegIFNα + RBV	12 semanas
	Sofosbuvir + RBV (intolerantes al IFN, pre-trasplante)	24 semanas/hasta el trasplante
	Sofosbuvir + ledipasvir	12-24 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir ± RBV	12-24 semanas
/r: ritonavir potenciado		

A pesar de los buenos resultados, todavía quedan muchos problemas por resolver, como una mejora del acceso al tratamiento, mejores estrategias de prevención, menor coste económico del tratamiento, vacunas para el VHC y la demostración de la rentabilidad de la curación de la hepatitis C, en base a la reducción de la morbilidad y mortalidad hepática y extrahepática⁹. Además, todavía poseemos información insuficiente de las terapias sin interferón en los infectados por los genotipos 4, 5 y 6, cirróticos, enfermedad hepática descompensada, insuficiencia renal, coinfectados por VHC/VIH y trasplantados hepáticos⁸. Por tanto, una mayor potencia antiviral, mayores barreras frente a las resistencias, actividad pangénica y una mayor seguridad y tolerabilidad del tratamiento son requisitos esenciales para las futuras terapias de la hepatitis C.¹⁴

CONCLUSIONES

Actualmente es posible actuar frente a la infección por el virus de la hepatitis C mediante fármacos con diferentes mecanismos de acción y combinaciones entre ellos. Los excelentes resultados de la terapia con AAD han producido un intenso cambio en las recomendaciones terapéuticas, al permitir terapias de menor duración, mejor toleradas y de mayor seguridad. Además, se espera la inminente aprobación de muchos de los fármacos nombrados a lo largo del artículo que actualmente se encuentran en las últimas fases de ensayos clínicos, consiguiendo mejores respuestas incluso que las obtenidas en este momento, mejor toleradas y con menor número de interacciones.

Pese a la intensa labor realizada en los últimos 20 años, nunca se habían producido tantos avances como en 2015. De largas terapias con resultados pésimos en cuanto a tasas de curación y calidad de vida se refiere, se ha pasado a tratamientos de corta duración y excelente perfil. Aunque no podemos hablar de una inminente erradicación de la hepatitis C, 2015 bien podría considerarse como el principio del fin de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ*. 2014;348:g3308.
2. Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nat Med*. 2013 Jul;19(7):850-8.
3. Chan J. Hepatitis C. *Dis Mon*. 2014 May;60(5):201-12.
4. Antiviral treatments for hepatitis C infection. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;75(4):931-43.
5. Kim DY, Ahn SH, Han KH. Emerging Therapies for Hepatitis C. *Gut Liver*. 2014 Sep;8(5):471-9.
6. Belousova V, Abd-Rabou AA, Mousa SA. Recent advances and future directions in the management of hepatitis C infections. *Pharmacol Ther*. 2014 Sep 6.
7. ddLemos AS, Chung RT. Hepatitis C treatment: an incipient therapeutic revolution. *Trends Mol Med*. 2014 Jun;20(6):315-21.
8. Jaroszewicz J, Flisiak R, Dusheiko G. A pill for HCV - myth or foreseeable future? *Liver Int*. 2014 Jan;34(1):6-11.
9. Muir AJ. The rapid evolution of treatment strategies for hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2014 May;109(5):628-35.
10. Lim TR, Tan BH, Mutimer DJ. Evolution and emergence of a new era of antiviral treatment for chronic hepatitis C infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jan;43(1):17-25.
11. Pawlotsky JM, Aghemo A, Dusheiko G, Fornis X, Puoti M, Sarrazin C. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C -. 2014. EASL 2014.
12. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014 May;146(5):1176-92.
13. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int*. 2014 Feb;34 Suppl 1:69-78.
14. Pol S, Corouge M. Treatment of hepatitis C: Perspectives. *Med Mal Infect*. 2014 Aug 27.
15. Garrison KL, Wang, Y, Brainard DM, Sajwani K, Mathias A. The Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Sofosbuvir in Healthy Volunteers. 2014 AASLD - The Liver Meeting . 9-11-2014.
16. Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Dig Dis*. 2014;32(5):525-37.

17. Imran M, Manzoor S, Khattak NM, Khalid M, Ahmed QL, Parvaiz F, *et al.* Current and future therapies for hepatitis C virus infection: from viral proteins to host targets. Arch Virol. 2014 May;159(5):831-46.
18. Jimenez GR, Albacete RA, Monje AP, Borrego IY, Morillo VR. [New drugs in the treatment of chronic hepatitis C]. Farm Hosp. 2014 May;38(3):231-47.
19. Ferenci P. Breakthroughs in Treatment of Chronic Hepatitis C - Time for an Obituary for Peginterferon/Ribavirin? J Infect Dis Ther. 2014.
20. Lin MV, Gogela NA, Thim M, Pratt DS, Andersson KL, *et al.* Real World Experience with Sofosbuvir and Simeprevir combination treatment in patients with HCV genotype 1. 2014 AASLD - The Liver Meeting . 9-11-2014.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015 Apr 21.
22. Shahid I, ALMalki WH, Hafeez MH, Hassan S. Hepatitis C virus infection treatment: An era of game changer direct acting antivirals and novel treatment strategies. Crit Rev Microbiol. 2014 Nov 6;1-13.

Recibido: 14 de junio de 2016.

Aprobado: 16 de septiembre de 2016.