



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



REVISIÓN

Resistencias al virus de la hepatitis C. Implicaciones y posibilidades terapéuticas

Susana Llerena^{a,b}, Joaquín Cabezas^{a,b}, Paula Iruzubieta^{a,b} y Javier Crespo^{a,b,*}

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^b Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, Cantabria, España

Recibido el 13 de marzo de 2017; aceptado el 28 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Virus de la hepatitis C;
Agentes antivirales directos;
Resistencia viral;
Fallos a tratamiento;
Retratamiento

KEYWORDS

Hepatitis C virus;
Direct-acting antivirals;
Viral resistance;
Treatment failure;
Retreatment

Resumen En el momento histórico en el que nos encontramos en el ámbito del tratamiento de la hepatitis C, en que disponemos de fármacos excepcionalmente eficaces y con muy escasos efectos secundarios, se nos plantea el problema del retratamiento en los pacientes que fracasan al mismo. Los factores que influyen en el fracaso son muy diversos, si bien en esta revisión nos vamos a centrar en las resistencias antivirales. Las sustituciones asociadas a resistencias pueden ser tanto basales como inducidas por el tratamiento; estas últimas parece que son las más importantes clínicamente y las que deben ser estudiadas ante la falta de respuesta virológica. En este artículo ofrecemos los últimos datos de ensayos clínicos y estudios en práctica clínica real, y en base a la evidencia actual se ofrecen unas recomendaciones de manejo y retratamiento de estos pacientes.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Resistance to hepatitis C virus. Implications and therapeutic options

Abstract We are currently living in an unprecedented era of hepatitis C treatment with the availability of highly effective drugs yielding minimal side effects. The problem we currently face is the retreatment of patients refractory to these drugs. Although several factors can influence treatment failure, this review focuses on antiviral resistance. Resistance-associated substitutions may be identified at baseline or be treatment-emergent. The latter seem to be more clinically relevant and must be studied in the event of treatment failure (no virological response). In this article, we present the latest data from clinical trials and studies in real-life clinical practice. Finally, based on this current evidence, we propose some recommendations for the management and retreatment of these patients.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiercrespo1991@gmail.com (J. Crespo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.04.007>

0210-5705/© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Introducción

Los antivirales de acción directa (AAD) son en la actualidad el tratamiento de elección para la infección por el virus de la hepatitis C (VHC)¹. Estos fármacos consiguen una tasa de respuesta viral sostenida (RVS) por encima del 90% en la práctica totalidad de los grupos poblacionales, siendo solo discretamente menor en los pacientes con infección por el genotipo 3 en estadio cirrótico y que han fracasado a un tratamiento previo. Además, el perfil de seguridad es excelente sobre todo en los regímenes libres de ribavirina (RBV).

Por lo tanto, en el momento actual, nuestras miradas deben dirigirse a los fracasos terapéuticos que vayamos experimentando. Estos se van a deber a diversos factores, relacionados con el propio huésped, el virus o el tratamiento antiviral elegido (fig. 1). Una de las causas de fracaso de tratamiento con un mayor interés es el desarrollo de sustituciones asociadas a resistencias (RAS). El análisis de las RAS debe de ser preciso. Actualmente el conocimiento de estas ha mejorado notablemente, por lo que sabemos que no todas las RAS tienen trascendencia clínica ni deben de ser analizadas.

El objetivo de esta revisión es profundizar en las RAS, su concepto, importancia clínica, momento de aparición, cuándo analizarlas o no y mediante qué método. En base a este análisis de RAS, definiremos cómo seleccionar el mejor esquema de retratamiento para nuestros pacientes.

Virus de la hepatitis C. Conceptos virológicos y variabilidad

El VHC es un virus ARN de una sola cadena del género *Hepacivirus*, de la familia de los *flaviviridae* descubierto en 1989². El VHC circula en la sangre formando parte de partículas lipídicas y una vez incluido en el hepatocito se libera el ARN para comenzar la transcripción para la síntesis de la poliproteína que será procesada por las proteasas virales (NS2-3 y NS3-4A) y del huésped. La formación de nuevas copias de ARN la lleva a cabo el complejo replicativo viral compuesto de las proteínas no estructurales (NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), provocando un reordenamiento intracelular de membranas para generar un microambiente para optimizar la replicación viral llamado *membranous web*, compuesto de vesículas de doble membrana. Y, en último lugar, se produce el ensamblaje en el retículo endoplasmático.

El VHC es un virus dotado de una extraordinaria variabilidad³ explicada por una alta tasa de «turnover» estimada de 2-5 h, con una enorme producción de viriones diarios (10^{12} viriones) por paciente. Además debido a la escasa capacidad de reparación de errores de la ARN polimerasa ARN dependiente^{4,5} se producen una elevada tasa de mutaciones (10^{-4} a $\times 10^{-5}$ por nucleótido y por ciclo replicativo).

Esta capacidad del VHC hace que se produzcan una gran cantidad de variantes, la mayoría son directamente eliminadas por el sistema inmune o son incapaces de replicarse debido a la pérdida de proteínas codificantes pero otras van a ser capaces de sobrevivir y perpetuar la infección.

De las variantes que van a persistir surgen los diferentes 7 *genotipos* que difieren entre ellos en su secuencia nucleotídica en un 30-35% y 67 *subtipos*, cuya diferencia genotípica

oscila entre el 20-25%. Además, en un mismo paciente, encontramos una especie dominante (*wild type*) y diferentes *cuasiespecies* con una variabilidad de secuencias de hasta el 10%.

Causas de fracaso terapéutico

Los fallos a tratamientos antivirales pueden aparecer en diferentes momentos:

- Durante el tratamiento antiviral, denominado rebote o *breakthrough*.
- Una vez finalizado el tratamiento, recaída viral. Es la más frecuente con el uso de AAD.
- Nula respuesta al tratamiento antiviral, ausencia primaria de respuesta al tratamiento.

Como ya se ha explicado anteriormente, los antivirales disponibles en la actualidad están dotados de una extraordinaria eficacia, no obstante el 1-7% de nuestros pacientes no consiguen alcanzar la curación⁶ y esto es debido a muy diversas razones.

Antes de centrarnos en los fracasos en el tratamiento relacionados con el desarrollo de resistencias al VHC, explicaremos brevemente qué otros motivos de fracaso terapéutico existen, resumidos en la figura 1.

- Causas relacionadas con el paciente: género masculino, cirrosis compensada, fallo a tratamientos previos (basados en IFN o con AAD)
- Causas relacionadas con el virus: genotipo 1a, 3, RAS basales a NS5A, RAS desarrolladas tras el tratamiento con AAD, Q80K (solo en pacientes sometidos a tratamiento con simeprevir [SMV]), polimorfismo desfavorable IL28b.

Además hay que tener en cuenta que aparte de las RAS existen otras causas de fracaso virológico como errores de genotipado, fenómenos de recombinación genética (fenómenos poco frecuentes de entrecruzamiento de intermediarios de ARN que da lugar a la recombinación de 2 cepas virales, por ejemplo un virus híbrido con un genotipo 1 y 2), infecciones persistentes, reinfecciones, sobreinfección (evidencia en el análisis filogenético del virus de una mezcla de reinfección e infección persistente) o coinfecciones.

- Causas relacionadas con el régimen de tratamiento: falta de adherencia al tratamiento, tratamientos cortos, no uso de RBV.

Para producirse un fracaso virológico 2 o más factores de los anteriormente citados deben de confluir en un mismo paciente⁶, no obstante la presencia de cada uno de ellos puede tener un efecto discreto sobre la RVS.

Consecuencias de la variabilidad viral

De esta capacidad de producir variantes del virus va a surgir el concepto de RAS en el cual ahondaremos más adelante, pero que en definitiva son cambios en la secuencia nucleotídica responsable de la síntesis de las proteínas contra las que van a actuar los diferentes AAD (NS3/4A, NS5A, NS5B).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5657943>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5657943>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)