



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



REVISIÓN

Tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: Aspectos prácticos y situación actual

M.J. Vivancos Gallego, A. Moreno Zamora y C. Quereda Rodríguez-Navarro*

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 30 de enero de 2017; aceptado el 10 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Virus de la hepatitis C;
Antivirales de acción directa

KEYWORDS

Hepatitis C virus;
Direct-acting antivirals

Resumen La infección por el virus de la hepatitis C constituye un problema importante de salud pública. La introducción de los antivirales de acción directa, cuya eficacia es superior al 90% en todos los grupos de pacientes, incluidos los cirróticos, ha supuesto un cambio muy relevante respecto al tratamiento con las terapias clásicas basadas en interferón. Además, la tolerancia de estos antivirales es significativamente mejor, y la duración del tratamiento más corta. Esta revisión pretende actualizar el tratamiento de la infección por el virus hepatitis C con los nuevos antivirales de acción directa.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Treatment of hepatitis C virus with direct-acting antivirals: Practical aspects and current situation

Abstract Hepatitis C virus infection is a significant public health problem. The introduction of direct-acting antiviral agents, whose efficacy is greater than 90% in all patient groups (including those with cirrhosis), has represented a highly relevant change compared with classical interferon-based therapies. Tolerance for these antiviral agents is significantly better, and the treatment duration is shorter. This review updates the treatment of hepatitis C virus infection with the new direct-acting antiviral agents.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmen.quereda@salud.madrid.org (C. Quereda Rodríguez-Navarro).

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) afecta a más de 170 millones de personas en el mundo^{1,2}. Es la principal causa de cirrosis hepática y de hepatocarcinoma, y también la indicación más frecuente para el trasplante hepático^{3,4}. Medio millón de personas mueren cada año de enfermedades relacionadas con la hepatopatía por VHC⁵.

Como el genoma del VHC no se integra en el del huésped, es posible inhibir de forma definitiva su replicación, curando la infección. Se ha demostrado que la respuesta viral sostenida (RVS) que se consigue con el tratamiento del VHC mejora la histología, y la evolución de la enfermedad hepática^{6,7}. La hepatopatía crónica por VHC comenzó a tratarse en el año 1991 con interferón alfa subcutáneo en monoterapia. La eficacia de esta pauta de tratamiento era escasa, y la tolerancia mala. En 1998 se incorporó al tratamiento la ribavirina, mejorando los porcentajes de RVS, sin aumentar de manera significativa los efectos secundarios del interferón. En el año 2000, el interferón alfa convencional fue sustituido por el interferón pegilado (alfa 2a o alfa 2b), mejorando la respuesta y la tolerancia. Tanto el interferón como la ribavirina no tienen efecto antiviral directo frente al VHC, sino que actúan por un mecanismo inmunomediado.

Los primeros antivirales de acción directa (AAD) utilizados en el tratamiento de la infección crónica por VHC, telaprevir y boceprevir, se comercializaron en el año 2011. Su mecanismo de acción es inhibir la proteasa (IP) del VHC, y se aprobaron para el tratamiento en combinación con interferón pegilado y ribavirina⁸. Aunque esta pauta de tratamiento consiguió aumentar de manera significativa el porcentaje de pacientes con RVS, tenía importantes limitaciones: solo era eficaz para pacientes con genotipo 1, las pautas de tratamiento eran complejas, el número de pastillas elevado, los pacientes intolerantes o con contraindicación al interferón no podían recibirla, y la eficacia en los subgrupos con factores predictores de mala respuesta seguía siendo reducida.

En el año 2013 comienzan a aparecer nuevos AAD, al inhibir alguno de los pasos del ciclo replicativo del virus. Con la combinación de estos fármacos se han conseguido pautas de tratamiento libres de interferón muy eficaces, cortas y bien toleradas, que han revolucionado el tratamiento del VHC, incluso en pacientes con estadios avanzados de cirrosis⁹⁻¹¹.

Ciclo replicativo del VHC. Dianas terapéuticas

El VHC es un virus ARN de la familia *Flaviviridae*. Hasta el momento se han descrito 6 genotipos (1a/1b, 2, 3, 4, 5 y 6). En Europa y EE. UU. el más frecuente es el genotipo 1, seguido de los genotipos 3 y 4^{1,2}. Al igual que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tiene una elevada tasa de replicación viral y una escasa capacidad correctora de los errores por parte de su ARN polimerasa. Esto favorece, en el paciente con infección crónica, una gran diversidad de cuasiespecies virales. Sin embargo, el VHC no se integra en el genoma del huésped al que infecta, y todo su ciclo se realiza en el citoplasma. Debido a este hecho, los tratamientos que consiguen bloquear eficazmente la replicación pueden erradicar la infección. El ciclo replicativo del VHC ofrece numerosas dianas terapéuticas (fig. 1).

El virión del VHC entra en la célula por endocitosis a través de un receptor. Posteriormente, libera su genoma, que se dirige al retículo endoplasmático de la célula, donde se forma, a través de un proceso de traducción, una poliproteína de unos 3.011 aminoácidos. La proteasa del VHC, codificada por la región del genoma NS3/4A, se encarga, junto con otras proteasas celulares, de completar la hidrólisis de esta poliproteína, la cual es segmentada en 3 proteínas estructurales y 7 no estructurales¹². En la actualidad se han diseñado fármacos inhibidores de esta proteasa viral, que se unen a su centro activo bloqueando su acción y la replicación viral. Las proteínas formadas y el ARN viral interactúan con la proteína NS5A, que está asociada a la membrana, y que es fosforilada por una serina-quinasa celular. La proteína NS5A no tiene una función enzimática conocida, pero es esencial para la replicación del ARN y el ensamblaje de las nuevas partículas virales¹². Los inhibidores de la NS5A bloquean la unión con las proteínas, e inhiben la interrelación entre la proteína NS5A y los lugares de replicación intracelular del VHC.

Por otra parte, en la replicación del ARN vírico también interviene una proteína no estructural ARN polimerasa-ARN dependiente (NS5B), la cual produce una hebra de ARN negativo, que sirve como molde para fabricar hebras ARN positivas. Los análogos de nucleósidos de la NS5B se incorporan en el ARN y bloquean la cadena, inhibiendo la replicación del VHC mediante la unión al sitio catalítico (conservado) de la enzima. Esta zona es común en todos los genotipos, siendo por tanto los fármacos que actúan sobre esta diana activos frente a todos ellos (pangenotípicos). Por el contrario, los inhibidores no nucleósidos de la NS5B son inhibidores no competitivos, que bloquean la síntesis de ARN antes del inicio de la cadena, siendo más dependientes del genotipo viral¹². Los nuevos genomas virales fabricados pueden ser de nuevo replicados y traducidos, o empaquetados, para formar nuevas partículas víricas. Estas nuevas partículas víricas son liberadas por exocitosis, completándose el ciclo¹³.

Antivirales de acción directa. Clasificación según su mecanismo de acción

Los AAD disponibles en la actualidad se clasifican según la diana del ciclo replicativo del VHC sobre la que actúan:

- Inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4A.
- Inhibidores de la proteína NS5A.
- Inhibidores de la polimerasa NS5B, que a su vez pueden ser análogos de nucleósidos y no análogos de nucleósidos.

Inhibidores de la proteasa NS3/4A

Actúan inhibiendo la proteasa del VHC NS3/4A y, por tanto, la replicación del virus. Los fármacos pertenecientes a esta familia se denominan con la terminación «previr». Telaprevir y boceprevir fueron los primeros en ser utilizados, considerándose como IP del VHC de primera generación^{14,15}. Sus limitaciones, comentadas anteriormente, han motivado que fueran sustituidos por otros IP.

Los IP de segunda y tercera generación, ya comercializados, son fármacos poligenotípicos con actividad frente a los genotipos del VHC 1, 4 y 2 (aunque no se emplean en este

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8767113>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8767113>

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