

Nuevos tratamientos para la infección por virus de la hepatitis C

J.L. Calleja Panero

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España

INTRODUCCIÓN

El tratamiento actual de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) es efectivo en menos de la mitad de los pacientes que lo reciben, se asocia a múltiples efectos secundarios y no lo pueden recibir todos los pacientes infectados. Existe, por tanto, una necesidad de desarrollo de nuevos tratamientos más eficaces, mejor tolerados y aplicables a la mayor parte de los enfermos infectados. Es realmente difícil que un solo fármaco cumpla todos los requisitos previos en un futuro próximo, pero existen una serie nueva de opciones terapéuticas que se encuentran actualmente en desarrollo clínico.

El desarrollo de fármacos para el tratamiento de la infección por VHC está limitado por la ausencia de un modelo celular efectivo de replicación y de infección en donde se pueda comprobar la eficacia antiviral. Además, el único modelo animal válido es el chimpancé, pero el coste y disponibilidad han limitado su uso.

La alta tasa de replicación y la baja fidelidad de la maquinaria que replica el VHC facilitan la aparición de mutaciones que en muchos casos confieren resistencia a tratamientos antivirales. Por tanto, en el desarrollo de nuevos fármacos hay que tener en cuenta que deben ser eficaces en todas las variantes, así como en la prevención de la aparición de resistencias.

Este artículo resume las principales opciones que se encuentran en estudio, en algunos casos más avanzados y en otros más iniciales. Sin embargo, serán necesarios varios años antes de poder demostrar fehacientemente su eficacia y seguridad necesarias para recomendar su uso en la práctica clínica.

Las estrategias actuales para mejorar el tratamiento de la infección por VHC incluyen fármacos que potencian los tratamientos actuales, actúan sobre dianas moleculares, modulan la respuesta inmune o reducen la fibrosis establecida.

Correspondencia: Dr. J.L. Calleja-Panero.
Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: jlpan@terra.es

FÁRMACOS QUE POTENCIAN EL TRATAMIENTO ACTUAL

Terapias basadas en el interferón

Más allá del IFN pegilado se están desarrollando nuevas formas de IFN. Una forma de mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas es asociar el IFN a una molécula mayor como es la albúmina. Se han publicado estudios que demuestran que el albuferón (IFN unido a albúmina), que permite la administración cada 2-4 semanas, reduce la carga viral en pacientes no respondedores a tratamiento previo con IFN¹. Se encuentra actualmente en estudios de fase III.

En fase II se encuentran análogos de los nucleósidos orales como el ANA 245 que induce la producción de múltiples citoquinas entre ellas el IFN y que se ha asociado a reducción de la carga viral¹.

Una nueva formulación denominado interferón omega trata de dirigirse específicamente al hígado con el objetivo de minimizar los efectos secundarios. Se está realizando actualmente un ensayo clínico en pacientes infectados por el genotipo 1.

En una fase mucho más precoz está la utilización de bombas de infusión que permita una administración prolongada, preparados de liberación controlada a través de la unión con una matriz polimérica o incluso la formulación oral de IFN¹.

Nuevos análogos de la ribavirina e inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH)

La anemia hemolítica es un efecto secundario muy frecuente de la ribavirina que limita frecuentemente su dosificación. Existe una relación clara entre la dosis de ribavirina y la eficacia del tratamiento antiviral de tal manera que la anemia es un efecto adverso que limita la eficacia del tratamiento.

Uno de los efectos de la ribavirina es la inhibición de la IMPDH que es un enzima limitante de la síntesis de guanosina, y es la responsable de la anemia hemolítica.

En este contexto se ha intentado estudiar análogos de la ribavirina que se asocien a menos anemia manteniendo la

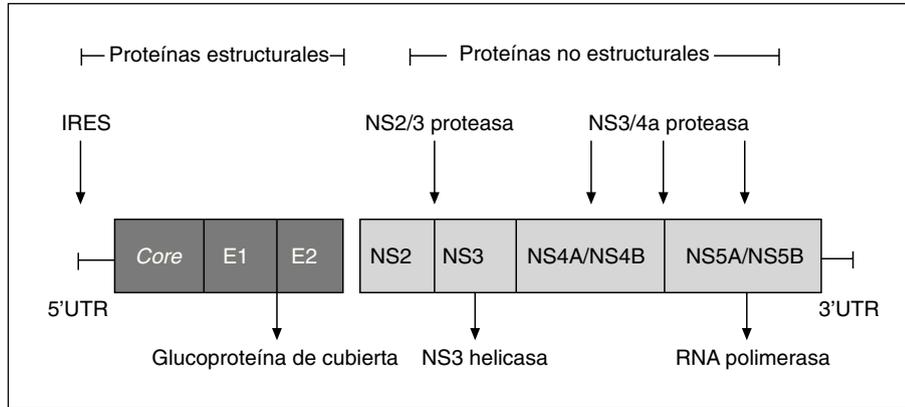


Fig. 1. Genoma del VHC.

misma eficacia. La primera molécula estudiada fue la levovirina (isómero L de la ribavirina) que no se fosforila en los hematíes cuyos estudios se detuvieron porque aunque disminuían la incidencia de anemia se producía un descenso en la eficacia antiviral.

La viramidina es una prodroga oral que se convierte en ribavirina por acción de la adenosina deaminasa en el hígado. La retención de estos metabolitos en el hígado sugiere que menos droga está disponible para su actuación a nivel de otros tejidos. Estudios recientes muestran que no se observan diferencias significativas en la eficacia antiviral en comparación con la ribavirina y, sin embargo, se asocian a una tasa de anemia hemolítica menor y menos severa¹. Se están realizando actualmente ensayos en fase III en combinación con IFN pegilado.

Estudios mucho más iniciales se llevan a cabo utilizando el merimepodib (VX-497) que ha demostrado un efecto aditivo inhibitorio en el tratamiento combinado en el replicón. Se están realizando actualmente ensayos a más largo plazo en combinación con IFN-PEG y ribavirina².

El mofetil micofenolato es un inhibidor de la IMPDH usado actualmente como inmunosupresor en diferentes trasplantes. Como monoterapia no ha demostrado su eficacia y se realizan actualmente estudios en combinación con IFN pegilado².

Otros fármacos

La amantadina es un antiviral de amplio espectro que se ha usado para el tratamiento del virus de la gripe. Estudios iniciales sugerían un efecto aditivo sobre la terapia combinada. Sin embargo, en un metaanálisis reciente no se observa ningún efecto aditivo.

La timosina alfa es un péptido sintético derivado de extracto de glándula tímica. Esta droga promueve la maduración de células T y células natural Killer, estimula la producción de citoquinas como interferón gamma, interleuquina 2 y 3. En el momento actual se están realizando ensayos fase III asociados a IFN PEG y ribavirina en pacientes no respondedores a tratamiento previo¹.

La histamina actúa a través de los receptores H₂ inhibiendo la producción de radicales de oxígeno y protege a las

células T y NK de la inhibición funcional y de la apoptosis. Este efecto protector puede potenciar el efecto del IFN, como se ha sugerido en algún estudio piloto, y se está evaluando en combinación con IFN y ribavirina².

FÁRMACOS CON DIANAS MOLECULARES

El VHC es un virus ARN de una sola cadena con envoltura. El genoma del VHC está constituido por proteínas estructurales que codifican para el envoltorio y el core y por unas proteínas no estructurales que codifican para diversos enzimas. La proteína NS2, NS3 y NS4 codifican para una proteasa, la NS3 para una helicasa y la NS5B para una ARN polimerasa dependiente del ARN (fig. 1).

Estos enzimas son esenciales en la replicación del VHC y se han convertido en dianas moleculares para nuevos tratamientos antivirales. La inhibición de cualquiera de estos enzimas rompe el ciclo de síntesis de la cadena de ARN previniendo la aparición de producción de nuevos viriones.

Inhibidores de la proteasa

Uno de los primeros inhibidores de la proteasa (IP) estudiados en clínica ha sido el BILN 2061 (Ciluprevir, Boehringer Ingelheim)³. Cuando se administró durante 48 horas a pacientes infectados por VHC y genotipo 1 se observó un rápido descenso de la carga viral dosis dependiente, mayor de 2 logaritmos en los pacientes que recibieron la máxima dosis. El tratamiento con BILN 2061 fue menos efectivo en genotipo 2 y 3, aunque también redujo la carga viral de manera significativa. Aunque sólo se trataron durante 48 horas y por lo tanto el efecto fue transitorio, se piensa que tratamientos más prolongados pudieran conseguir una respuesta viral sostenida. El tratamiento fue muy bien tolerado.

Desafortunadamente el desarrollo clínico de BILN 2061 fue detenido debido a la observación de toxicidad cardíaca en primates que precisa un estudio más profundo. Se detectaron igualmente mutaciones en el replicón que confieren resistencia a su efecto antiviral.

VX-950 (Vertex) es un inhibidor de la proteasa NS3-NS4a que ha demostrado una disminución rápida de la

carga viral en genotipo 1, con una reducción media entre 2 y 4,4 logaritmos después de 2 semanas de tratamiento⁴. Una vez suspendido el tratamiento la carga viral regresó a su nivel basal. Tiene resistencia parcial cruzada con el BILN 2061.

Recientemente se han presentado resultados preliminares de SCH 503034⁵ (Schering-Plough) en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo en fase Ib en monoterapia durante 14 días. Se observó una disminución de la carga viral que fue dosis dependiente y que se correlacionó con la concentración sérica del producto (fig. 1). Los pacientes que recibieron la dosis de 400 mg cada 8 horas disminuyeron su carga viral entre 2 y 3 logaritmos, que se acompañó de una disminución en los niveles de ALT. La medicación fue bien tolerada en todas las dosis no existiendo diferencias con el placebo y sólo se detectó una mutación que confiere resistencia sólo en 1 de los 43 pacientes. En cualquier caso la posibilidad de desarrollo de resistencias es alta cuando se utilizan los IP en monoterapia. En este sentido han comenzado a realizarse estudios con terapia combinada fundamentalmente con PEG-IFN. Se ha comunicado recientemente los datos preliminares de un estudio de terapia con PEG-IFN alfa 2b y SCH503034 durante 14 días. Se incluyeron en este estudio 22 pacientes infectados con el genotipo 1 que no habían respondido al tratamiento previo con PEG-IFN más ribavirina. Los pacientes que recibieron monoterapia a la dosis más alta (400 mg cada 8 horas) redujeron la carga viral entre 0,5 y 2,5 log con respecto a la carga basal. El tratamiento combinado consiguió una mayor reducción del ARN que la monoterapia e incluso consiguió negativizar el ARN en 4 de los 10 pacientes. Ninguno de los pacientes que recibió monoterapia con PEG-IFN o SCH 503034 consiguió negativizar el RNA⁶.

Inhibidores de la polimerasa

La ARN polimerasa dependiente del ARN es un producto de la proteína NS5B. Ésta es un enzima clave en la replicación del ADN, constituyendo el componente catalítico de la maquinaria de replicación del ARN.

El NM283 (Valopicitabina, Idenix/Novartis) es un análogo de nucleósido y es el único inhibidor de la polimerasa que ha demostrado actividad antiviral en pacientes. Cuando se administra a pacientes infectados con el genotipo 1 induce un descenso de la carga viral dosis dependiente hasta menos del 10% de la cifra basal en los pacientes que reciben la dosis de 800 mg al día. Aunque su efecto no fue tan rápido y potente como los inhibidores de la proteasa, se demostró una actividad antiviral razonable a una dosis sin problemas de tolerancia⁷.

Estos estudios en monoterapia han permitido diseñar nuevos estudios en terapia combinada durante 24 semanas que han demostrado que negativizan el ARN en un porcentaje significativo de los pacientes.

Recientemente, se han comunicado los resultados a las 4 semanas de tratamiento de la terapia combinada en pacientes no respondedores al tratamiento previo con PEG-IFN y ribavirina. Hay que esperar los datos finales, pero

existe una respuesta precoz muy buena con una negativización del ARN en el 55% de los pacientes a las 4 semanas en el brazo del tratamiento con la dosis de 800 mg/día asociados al PEG-IFN⁸.

Hay otros inhibidores como el R1626 (Roche) y el BILN 1941 (Boehringer Ingelheim) que se encuentran actualmente en fase I.

Agentes antivirales basados en ácidos nucleicos

El concepto de uso de ácidos nucleicos como fármacos ha experimentado un creciente interés, especialmente oligonucleótidos antisentido, ribozimas y últimamente ARN si (*small interference*). Un inconveniente de estos fármacos es que debido a su naturaleza química y a su tamaño sólo se pueden administrar por vía parenteral.

Los fármacos antisentido bloquean la síntesis de las proteínas impidiendo la traducción del ARN viral. El IRES (Internal Ribosome Entry Site) se encuentra en el extremo 5' del genoma viral y los oligonucleótidos y ribozimas actúan a ese nivel impidiendo la traducción del ARN. El ISIS 14803 (Isis Pharmaceuticals) es un oligonucleótido antisentido que ha sido evaluado en fase I y fase II en pacientes no respondedores al IFN. El fármaco fue bien tolerado y consiguió una reducción mayor de 1 logaritmo en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se observaron elevaciones temporales de la ALT⁹.

El ARN si (*small interfering*) es el último en llegar a la lista de ácidos nucleicos. Se trata de potenciar un proceso natural presente en todas las células eucarióticas para reconocer y eliminar ARN anormal o exógeno. La potenciación de este proceso puede erradicar la infección viral. Actúa a nivel del extremo 5' UTR del genoma del VHC. La HCV P7 se ha definido recientemente como una proteína que forma canales iónicos en las membranas lipídicas. Parece que esta proteína no es necesaria para la replicación del VHC, pero sí para la liberación de viriones y su maduración. Es, por tanto, una potencial diana para la terapia antiviral⁹.

TRATAMIENTOS QUE MODULAN LA RESPUESTA INMUNE

La patogenia de la infección por VHC ocurre en el contexto de una respuesta inmune inadecuada para erradicar el virus. Por ello se ha diseñado una estrategia terapéutica que pretende potenciar la respuesta inmune que se produce en los pacientes infectados.

Gammaglobulinas

La utilización de gammaglobulina específica para el tratamiento ha sido utilizada con éxito para la profilaxis de la hepatitis A y B. Intentado aplicar los mismos principios se ha administrado gammaglobulina anti-C en primates consiguiendo una reducción de la carga viral y de la ALT. En primates también ha demostrado que acorta el período de

viremia en la infección aguda. Son necesarios estudios en humanos para que se corrobore los hallazgos en primates^{7,9}.

Vacuna terapéutica

La cronificación de la infección se asocia a una respuesta celular (CD4 y CD8) débil. Se han probado vacunas de pépticos recombinantes y ADN plásmido que han promovido una potenciación de la respuesta celular tanto en primates como en humanos. En estos últimos se ha observado además una disminución de las transaminasas, una reducción de la fibrosis aunque no se modificó la viremia. Son necesarios más estudios en marcha que aclaren estas discrepancias^{9,10}.

FÁRMACOS QUE REDUCEN LA FIBROSIS HEPÁTICA

La mejor forma de reducir la fibrosis es erradicar la infección por VHC, previniendo por tanto la aparición de complicaciones.

Las estrategias para reducir la fibrosis se dirigen fundamentalmente a actuar sobre las células estrelladas, bien inhibiendo su activación, neutralizando su respuesta antiinflamatoria o estimulando su muerte. Otros productos se han dirigido a la degradación del matiz cicatricial ya formada.

Existen numerosos fármacos que han sido examinados en modelos animales, aunque muy pocos de ellos se han probado en estudios clínicos. El IFN gamma ha sido estudiado en pacientes con fibrosis pulmonar mejorando la función respiratoria⁹ y se encuentra actualmente en estudios clínicos en fase II en pacientes con infección por VHC y fibrosis avanzada.

La angiotensina II tiene un efecto fibrogénico y proinflamatorio en las células estrelladas hepáticas que son las principales efectoras de la fibrosis hepática. Los antagonistas del receptor I de la angiotensina II como el losartán están siendo evaluados como terapia antifibrogénica.

Otros fármacos se encuentran en fases más iniciales de investigación como la vitamina E, el factor inhibidor de crecimiento de hepatocitos y los antagonistas de TGF-beta (*transforming growth factor*) que presentan la ventaja teórica de estimular la degradación de la matriz cicatricial.

CONCLUSIONES

Las limitaciones en eficacia y la alta tasa de efectos secundarios del tratamiento actual han promovido la búsqueda de alternativas para nuestros pacientes infectados por el virus de la hepatitis C.

El desarrollo de estos nuevos tratamientos ha estado dificultado por diferentes factores como la gran heterogeneidad genética del VHC, la ausencia de modelo celular o animal disponible y efectivo, y los limitados conocimientos que tenemos de los mecanismos de acción de los fármacos que utilizamos actualmente.

A pesar de estas limitaciones se han producido en los últimos meses avances muy significativos. Las nuevas formas

de administración del IFN y los nuevos análogos de la ribavirina se encuentran en fases clínicas avanzadas y es probable que dispongamos de información sobre ellos en breve. Los resultados iniciales con inhibidores de la polimerasa y proteasa son muy esperanzadores y tenemos que esperar a los datos de eficacia asociados al tratamiento con IFN. En cualquier caso no hay que olvidar que, finalmente, sólo una minoría de estos fármacos serán aprobados para uso clínico. Numerosos tratamientos pueden aparecer en los próximos meses o años y existen múltiples estudios en fases muy iniciales. El éxito de estos tratamientos va a estar muy influenciado por su capacidad para inhibir todas las variantes virales y prevenir la aparición de mutaciones que le hagan resistente al tratamiento.

En este contexto y de la misma manera que ocurre en la infección por HIV, la combinación de fármacos con distinto mecanismo de acción sobre el virus probablemente consiga más fácilmente el control de la infección y el desarrollo de resistencias.

De hecho se encuentran en marcha estudios que combinan los nuevos fármacos con IFN o IFN más ribavirina. Es posible que en un futuro próximo se realicen estudios de combinación entre diferentes fármacos como inhibidores de la proteasa y polimerasa sin utilizar interferones.

En definitiva, aunque existen claramente nuevos fármacos en el horizonte, este horizonte se encuentra a una distancia significativa. Mientras tanto la optimización de los tratamientos actuales es la única estrategia disponible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhopale GM, Nanda RK. Emerging drugs for chronic hepatitis C. *Hepatology Research*. 2005;32:146-53.
2. Tedaldi E. New drugs targets for HIV and hepatitis C virus coinfection. *CID*. 2005;41:S101-4.
3. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, Sentjens RE, Calleja JL, et al. Short term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis c serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1347-55.
4. Reesink H, Zeuzem S, Weegink C, Forestier N, Van Vliet A, Weterig de Rooj J, et al. Final results of a phase 1B multiple dose study of VX-950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology*. 2005;42(4)(Suppl 1):96A.
5. Zeuzem S, Sarrazin C, Rouzier R, Tarral A, Brion N, Forestier N, et al. Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype 1 (HCV-1) patients refractory to pegylated interferon. *Hepatology*. 2005;42(4)(Suppl 1):94A.
6. Zeuzem S, Sarrazin S, Wagner F, Rouzier R, Forestier N, Gupta S, et al. Combination therapy with the HCV protease inhibitor, SCH 503034, plus PEG-INTRON in hepatitis C genotype 1 PEG INTRON non responders: Phase 1b. *Hepatology*. 2005;42(4)(Suppl 1):201A.
7. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature*. 2005;436:953-60.
8. O'Brien C, Godofsky E, Rodríguez-Torres M, Afzal N, Pokros P, Lavita E, et al. Randomized trial of valopicitabine (NM 823) alone or with PEG-IFN vs retreatment with PEG-IFN plus Ribavirin (PEG-IFN/RIB) in hepatitis C patients with previous non response to PEG-IFN: First interim results. *Hepatology*. 2005;42(4)(Suppl 1):95A.
9. Dev A, Patel K, McHutchinson JG. New therapies for chronic hepatitis C virus infection. *Current Gastroenterology Reports*. 2004;6:77-86.
10. Pawlotsky JM. Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Sem Liv Dis*. 2005;25(1):72-83.