

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Hepatitis C treatment: current situation and perspectives

Silvio RAGOZZINO

FARMAFORUM 2015

El tratamiento de la hepatitis C es un tema complejo, por la complejidad genotípica del virus C (VHC) y porque la investigación en este ámbito ha sido especialmente prolífica en los últimos años.

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae*: estructuralmente presenta una cubierta lipoproteica, una cápside y una única molécula de RNA monocatenario, que codifica por un polipéptido, a partir del cual se originan las proteínas víricas.

Las dianas de los nuevos agentes antivirales directos (AAD) son: NS3/NS4A, la proteasa del VHC; NS5A, una fosfoproteína implicada en la replicación, ensamblaje y liberación del virus; NS5B, la RNA polimerasa.

Hasta el 2011, el tratamiento estándar de la hepatitis C consistía en la combinación Interferón- α pegilado (IFN-PEG) y ribavirina (RBV). Sus principales desventajas son: la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) no excepcional (40-50% en genotipo 1, el más frecuente en España); la larga duración del tratamiento (24-72 semanas); la necesidad de administración parenteral del IFN; la importante carga de efectos colaterales. Además, la probabilidad de respuesta al tratamiento está condicionada por factores demográficos y genéticos y por factores relacionados con la infección (genotipo y carga viral, gravedad del daño histológico).

En el 2011 el panorama ha cambiado significativamente con la introducción de los primeros AAD, pero es a partir del 2014 cuando se ha producido un verdadero giro copernicano en el tratamiento de la hepatitis C.

Actualmente disponemos de 3 categorías principales de AAD:

- los inhibidores la proteasa NS3/NS4A (-previr);
- los inhibidores de NS5A (-asvir);

- los inhibidores de la RNA polimerasa NS5B (-buvir).

Los inhibidores de proteasa de primera generación telaprevir (Incivo®) y boceprevir (Victrelis®) fueron aprobados en 2011 en asociación con IFN-RBV, para el tratamiento de los pacientes con genotipo 1. Estas moléculas generaron mucho entusiasmo, pero tienen varias desventajas, como la falta de eficacia en otros genotipos, la posología incómoda, el perfil de tolerabilidad, el coste elevado y las interacciones medicamentosas. A los 4 años de su comercialización están obsoletas: las guías de práctica clínica más recientes ni siquiera las mencionan como una alternativa.

Los inhibidores de proteasa de 2ª generación presentan, respecto a los anteriores, una mayor afinidad por la proteasa, son por tanto más potentes y tienen actividad poligenotípica y mayor barrera genética. Además se administran por vía oral solo una vez al día y son mejor tolerados. El más importante de esta clase es el simeprevir (Olysio®).

Los inhibidores de la NS5A son pangenotípicos, aunque los mejores resultados se han obtenido con genotipo 1 y 4. La principal limitación de esta clase es su baja barrera genética, por lo que siempre deben utilizarse en combinación con otros antivirales. El daclatasvir (Daklinza®) es el más estudiado.

Los inhibidores de la polimerasa NS5B se clasifican en análogos y no análogos. Los análogos de los nucleótidos se unen al centro catalítico de la RNA polimerasa, una región altamente conservada. Tienen por tanto actividad pangenotípica y barrera genética alta. A esta familia pertenece el sofosbuvir (Sovaldi®) que es el pilar de los nuevos antivirales y presenta una excelente tolerabilidad y experiencia de uso. Los no análogos se unen a una región alejada del centro catalítico que es muy polimórfica, por tanto estos antivirales tienen una barrera genética y una eficacia generalmente menores que los inhibidores análogos. Dasabuvir (Exviera®) es el único fármaco de esta clase con buenos resultados para genotipo 1, en combinación con otros AAD.

Ya están disponibles las primeras asociaciones de fármacos: el combo sofosbuvir y ledipasvir (Harvoni®) y el triple fármaco paritaprevir/ritonavir ombitasvir y dasabuvir (Viekirax®).

En conjunto, la introducción de los AAD ha llevado a:

- una mejoría significativa en la tasa de RVS, que en muchos casos supera el 90%;
- una menor duración del tratamiento, la mayoría de esquemas terapéuticos son de 12 semanas;
- la posibilidad de administración exclusivamente oral con una posología extremadamente cómoda;

- un excelente perfil de seguridad con la posibilidad de tratar a todos los pacientes.

El principal inconveniente es el elevado coste que está entre 20.000 y 50.000 euros por ciclo. Por tanto, pese a que todos los pacientes con hepatitis C sean subsidiarios de tratamiento, este debe priorizarse en determinadas situaciones.

En febrero 2015, el Ministerio de Sanidad ha difundido un plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C. Los pacientes con prioridad para el tratamiento son aquellos con un grado moderado-grave de fibrosis hepática (F2-F4 de la clasificación Metavir), los trasplantados hepáticos con recidiva de la infección, los que presentan manifestaciones extrahepáticas relevantes o riesgo elevado de transmisión de la infección, las mujeres con deseo de embarazo. Según los datos ministeriales, alrededor de 52.000 pacientes serían subsidiarios de tratamiento, lo que supondría un gasto de 727 millones de euros en los próximos 3 años.

En cuanto al futuro, el objetivo es la erradicación del virus C, pero el camino es largo. El arsenal terapéutico se irá enriqueciendo cada vez más con nuevas moléculas, los estudios en marcha permitirán identificar las combinaciones de AAD más eficaces en regímenes libres de IFN-RBV y de más corta duración (6-8 semanas).

Es fundamental también insistir en aspectos organizativos, como los que se detallan a continuación:

- realizar un programa de cribado eficiente para identificar la población oculta de infectados por virus C;
- instaurar programas educativos para reducir los riesgos de transmisión de la infección;
- implementar un plan estratégico global como el que se ha presentado recientemente en España;
- conseguir una reducción de los costes de los nuevos antivirales para que la mayoría de pacientes pueda tener acceso a ellos;
- disponer de herramientas definidas para el estudio del perfil de resistencia farmacológica del virus, para poder individualizar la terapia;
- incentivar la investigación y el desarrollo de vacunas.

Este último punto probablemente sea el paso más importante hacia la erradicación del VHC.

La estrategia vacunal más válida se basa probablemente en la respuesta inmunitaria celular. Los principales candidatos como vacunas son vectores virales, adenovirus y vaccinia virus, que codifican proteínas del VHC. Están en marcha estudios de fase I y de fase I/II.

