



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y PÁNCREAS

Nuevas terapias en hepatitis crónicas

New therapies in chronic hepatitis

M. Dehesa-Violante

Jefa del Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del CMSXXI, IMSS

A pesar de los avances observados en la investigación del tratamiento para las hepatitis crónicas, aún existen muchas interrogantes acerca de su tratamiento. En la actualidad existen en el mercado dos nuevas moléculas que tienen efecto antiviral directo, al inhibir la replicación del virus. Una de ellas ya está disponible en México, el boceprevir, cuyo nombre comercial es Victrelis®. El otro medicamento es el telaprevir que aún no se comercializa en este país, y no parece vislumbrarse que se encuentre pronto en el mercado mexicano.

Ambos fármacos tienen la desventaja de que se administran junto con interferón pegilado y ribavirina, son costosos, y tienen mayores efectos colaterales, si bien con mejor respuesta, sobre todo en aquellos pacientes que respondieron y recayeron o bien en sujetos que tuvieron respuesta parcial o que no respondieron. La otra desventaja es que tan sólo sirven para los genotipos 1, no son útiles en individuos coinfectados o personas sometidas a trasplante. Otra ventaja es que el tiempo de tratamiento es más corto, lo que podría reducir los costos.

A continuación se revisan las novedades en el tratamiento de la hepatitis C, afección de la se tiene más información reciente y novedosa.

En el trabajo de Ozeki et al.¹ se trató a 15 pacientes sólo con telaprevir y genotipo 1b, a dosis de 750 mg cada 8 h durante 24 semanas. Con este tratamiento se consiguió un 20% de respuesta, por lo que puede combinarse con otros agentes antivirales en el futuro.

La proteína NS5a juega un papel central en la replicación del HCV. En el trabajo de Ludmerer et al.² se describe la caracterización preclínica de MK-4882, una molécula que se ha probado en chimpancés (otra especie animal que replica el virus de la hepatitis C). Los autores concluyen que el MK-4882 ofrece un perfil atractivo para evaluación clínica, ya sea en combinación con interferón pegilado (P) + ribavirina (R) o en combinación con otros compuestos que tienen un efecto antiviral directo.

En la hepatitis C crónica (HCC) las mutaciones requieren tratamiento con interferón (IFN), para proporcionar mejor terapia antiviral en combinación con los medicamentos que tienen actividad antiviral directa (DAA). La IL-7 restaura el control inmunitario y puede representar una ayuda para el tratamiento y tratar de mejorar la depuración viral. En el estudio de Habersetzer et al.³ se utiliza tratamiento con CYT107 en personas con genotipos 1 o 4 que no han respondido al tratamiento convencional. Los pacientes recibieron por vía subcutánea, de manera abierta y en fases I/IIa, dosis escaladas de 3, 10 y 20 µg/kg/sem, por cuatro semanas. En individuos con HCV que no responden a P + R el tratamiento con CYT107 fue seguro y expandió las células CD4 y CD8, lo que aumenta la reacción inmunitaria e incrementa la cantidad de células T en los órganos linfoides, por lo que habrá que estudiar a futuro esta posibilidad en combinación con P + R.

En el trabajo de Dietrich et al.⁴ se analizó la molécula B1201335, que es un inhibidor de la proteasa del VC NS3/4A

Autor para correspondencia: Altadena No. 50, Colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, México, D. F., México. Teléfono: 5627 6900 ext. 21565.

Correo electrónico: mdehesa@prodigy.net.mx (M. Dehesa-Violante).

que se administra una vez al día. En este estudio se evaluó la duración óptima del tratamiento en 159 sujetos, sin tratamiento previo (genotipo 1) y que recibieron 120 mg diarios por 12 a 24 semanas después de tres días de administración de P + R. El B1201335 (120 mg una vez al día) con P + R alcanzó alta eficacia con buena seguridad y tolerabilidad. No hubo diferencia de aplicar 12 o 24 semanas de tratamiento. En la actualidad se hallan en curso estudios de fase III con diferentes dosis y duración.

Los nuevos inhibidores de proteasas (IP) tienen una respuesta viral sostenida (RVS) mayor en pacientes con HVC, aunque en los no respondedores a la terapia con P + R la posibilidad de respuesta se aproxima a 30%. Algunos autores han sugerido que si se utiliza terapia cuádruple con dos antivirales directos se puede eliminar el virus. En el trabajo de Kim et al.⁵ se utilizaron dos estrategias para tratar a estos pacientes no respondedores; una incluyó telaprevir, P + R y se comparó con mantenerlos en vigilancia en espera de tener otra terapia antiviral más eficaz. Se utilizó un modelo de Markov para analizar las variables. En este modelo se demuestra que puede ser útil la alternativa de esperar mejores terapias. Si se alcanza RVS en > 25% de los pacientes con F3 en los no respondedores previos se recomienda la triple terapia. Esperar mejores tratamientos puede ser razonable para pacientes en F2 y F4 dado el elevado costo de los fármacos.

En el estudio RESPOND-2 se ha demostrado que el boceprevir (B) cuando se añade a P + R da lugar a una RVS alta en aquellos que no respondieron a la terapia doble que es de 21%, 59% y 66%. En el estudio de ChhatwalJ et al.⁶ se empleó un modelo de microsimulación para proyectar el peso de la enfermedad, tiempo de vida, costo y calidad ajustada vinculada con las estrategias utilizadas. En este protocolo se asumió que los pacientes se curaban cuando tenían una RVS, que de otra forma desarrollaban complicaciones, como cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático. En los pacientes que fallaron al tratamiento previo con P + R los regímenes basados en boceprevir se proyectó un aumento de la calidad de vida (QALYs) y se redujo la frecuencia de complicaciones hepáticas. Ambas estrategias son efectivas en términos del costo.

En el trabajo presentado por Poordad et al.⁷ se analizó la medicación concomitante que se utiliza en pacientes con HCV genotipo 1 tratados con boceprevir, P + R. El boceprevir se metaboliza sobre todo por aldoquetorreducción y en menor grado por CYP3A4/5. Es un fuerte inhibidor de CYP3A4/5 y los niveles de fármacos metabolizados por esta vía pueden aumentar con la administración de boceprevir. Se evaluaron efectos adversos (EA) en pacientes que tomaban medicación concomitante durante los estudios de boceprevir. Durante el tratamiento, el boceprevir fue bien tolerado cuando se ingirió con fármacos prescritos con regularidad, incluidos metadona y antidepresivos. Los estudios de interacción farmacológica están en desarrollo, entre ellos un estudio HIV/HCV para investigar las interacciones con inhibidores de proteasas y HIV.

En el trabajo de Zeuzem et al.⁸ se presenta un análisis *interim* de respuesta virológica de un régimen sin interferón mediante B1201335 y B1207127, con y sin ribavirina en pacientes sin tratamiento previo con HVC genotipo 1. Se incluyó a un total de 362 individuos en cinco brazos de tratamiento. Este análisis se efectuó a las 12 semanas

de tratamiento. Los diferentes esquemas libres de interferón proporcionaron una respuesta virológica, lo cual confirma la potente actividad antiviral de esta combinación y, al parecer, la combinación con 1,335 + 7,127 + R fue la que tuvo mejor respuesta.

En el trabajo de Everson et al.⁹ se analizó la actividad del interferón λ que activa vías intracelulares similares tal y como los interferones α , pero tiene menores receptores en el sistema hematopoyético y otros tejidos, lo que le confiere un mejor perfil de seguridad que los interferones α con una depuración del virus que puede ser mayor al 70%. Se trató a 526 pacientes sin tratamiento previo con HCV genotipos 1, 2, 3 o 4, quienes recibieron IFN λ a diferentes dosis y se comparó con el IFN- α . La presencia de anemia da lugar a una mayor producción de reticulocitos, lo que permite continuar sin modificar la dosis de ribavirina y ello hace que respondan mejor al tratamiento.

En el estudio de Fried et al.¹⁰ se comparó un extracto botánico de silimarina, a menudo conocido como *milk-thistle* que es un flavonoide polifenólico con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras y se ha utilizado de forma muy extensa en pacientes con HCV. Se utilizó en pacientes sin respuesta al tratamiento previo y elevación de aminotransferasas > 65 UI y éstos recibieron diferentes dosis de silimarina en comparación con un grupo placebo. Las dosis fueron de 420 o 700 mg tres veces al día por 24 semanas. No hubo respuesta al tratamiento ni variaciones en los parámetros evaluados, lo que indica que la silimarina no tiene ningún papel en el tratamiento de la HCV.

De los trabajos evaluados puede concluirse lo siguiente:

- Es posible utilizar a futuro monoterapia con los inhibidores de proteasas.
- Pueden administrarse medicamentos en dosis única diaria, lo que puede ser útil para todos los genotipos como el MK-482.
- Es posible estimular la respuesta inmunitaria con IL-7 (CYT107), además de I + R y ello puede incrementar el porcentaje de respuesta.
- El B1201335, un fármaco inhibidor de proteasas NS3/4A, es útil incluso durante 12 semanas junto con P+R.
- En los no respondedores quizá convenga esperar terapias más efectivas para obtener mejores resultados.
- Los tratamientos triples que incluyen boceprevir mejoran la calidad de vida y disminuyen las complicaciones hepáticas.
- En general, el boceprevir es bien tolerado en sujetos que reciben diversos medicamentos.
- En un futuro, las terapias con inhibidores de proteasas B1201335 y B1207127, con o sin R pero sin interferón, pueden lograr la depuración del virus.
- El IFN λ junto con ribavirina produce menos anemia, lo que hace posible no modificar las dosis de la ribavirina.
- La silimarina no es útil en el tratamiento de la hepatitis crónica por HCV.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ozeki I, Toyota J, Karino Y, et al. Efficacy and safety of 24 week telaprevir monotherapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1B. AASLD Meeting. 2011:A1333.
2. Sudmerer S, Fandozzi CM, Huang Q, et al. Discovery of MK-4882, a novel inhibitor of HCV NS5a with an attractive pre-clinical profile. AASLD Meeting. 2011:A347.
3. Habersetzer F, Andreone P, Payen J, Rouzier R, Attali P, Alric L, Grando V, Tambussi G, Derfaty L, Thabut D, Hezode C, Beq S, Demol P, Roughts T, Morre M, Marcellin. Four weeks of IL-7 (CYT107) added peginterferon (pegIFN) and ribavirin (RBV) is safe, induces a broad immune response and viral clearance in genotype 1 and 4 patients non responders to pegIFN and RBV. AASLD Meeting. 2011:LB-9.
4. Dieterich D, Asselah T, Guyader D, Berg T, Ceausu E, Protescu L, Schuchmann M, Mauss S, Ratziu V, Ferenci P, Larrey DG, Maieron A, Biemer M, Stern JO, Scherer J, Kubiak R, Boecher WO. SILEN-C3 treatment for 12 or 24 weeks with B1201335 combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin (P/R) in treatment naïve patients with chronic genotype-1 HCV infection. AASLD Meeting. 2011:A36.
5. Kim W, Gross JB, Poterucha JJ. Comparative effectiveness of antiviral therapy for null responders in the era of first generation protease inhibitors. AASLD Meeting. 2011:A932.
6. Chhatwal J, Ferrante SA, Dasbach EJ, Houry AEI, Brass CA, Burroughs M, Bacon BR, Esteban R, Elbasha E. Cost-effectiveness of bociciclovir use in patients with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/Ribavirin. AASLD Meeting. 2011:A940.
7. Poordad F, Lawitz E, Gordon SC, Bourti M, Vierling JM, Poyndar T, Craxi A, Manns MP. Concomitant medication use in patients with hepatitis C genotype 1 treated with bociciclovir (BOC) combination therapy. AASLD Meeting. 2011:A937.
8. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronwicki J, Ceausu E, Lohse AW. Virologic response to an interferon-free regimen of B1201335 and B1207127, with and without ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 HCV infection: week 12 interim results of the SOUND C-2 study. AASLD Meeting. 2011:LD-15.
9. Everson GT, Gray TE, Hillson JL, Horga JL, Xu D. Pegylated interferon lambda ameliorates ribavirin-induced anemia in HCV patients by maintaining compensatory erythropoiesis: analysis of EMERGE Phase 2b results through week 12. AASLD Meeting. 2011:A1342.
10. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal NH, Washed AS, Hawke RL, Belle SH, Doo E, Meyers CM, Reddy K. A randomized, placebo-controlled trial of oral Silymarin (Milk Thistle) for chronic hepatitis C: final results of SYNCH multicenter study. AASLD Meeting. 2011:A228.