

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Nuevos tratamientos antivirales

J. Fuentes Olmo*

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Introducción

Aunque es posible curar la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con los tratamientos actuales, las tasas de curación que se obtienen no son las óptimas, y ello depende tanto de factores relacionados con el virus (genotipo, carga viral) como del paciente. Por otra parte, es necesario un tratamiento de varios meses de duración con interferón pegilado α (PEG-IFN- α) y ribavirina, que no está exento de efectos secundarios, algunos de ellos graves. Por lo tanto, parece evidente la necesidad de buscar mejores estrategias de tratamiento basadas en los fármacos disponibles y, al mismo tiempo, investigar nuevas moléculas que mejoren las tasas de curación, especialmente en los pacientes más difíciles de tratar, que logren reducir la duración del tratamiento, mejorar la tolerancia y, a ser posible, simplificar los esquemas terapéuticos actuales.

La disponibilidad de sistemas de cultivo del VHC ha permitido conocer mejor la biología del virus y abordar otras posibles dianas terapéuticas. Los nuevos fármacos se han desarrollado a partir de la identificación de los mecanismos de entrada del virus en los hepatocitos, la replicación en el interior de la célula, la liberación de ésta y la respuesta celular inmune del huésped, y, por lo tanto, se han dirigido a bloquear pasos muy concretos del ciclo del virus: inhibición de enzimas del VHC, análogos de nucleósidos frente al ARN viral e inmunomoduladores¹, tal y como se muestra en la figura 1. Es lo que se conoce como trata-

miento dirigido frente al VHC o STAT-C (*specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C*).

Actualmente, estas moléculas se encuentran en diferentes fases de desarrollo y todavía no se han definido de forma adecuada la duración y las dosis óptimas de cada uno de estos agentes. Además, parece que el proceso de desarrollo será largo y que estos compuestos se añadirán inicialmente al tratamiento estándar de la hepatitis C. Uno de los problemas que se ha observado con las nuevas moléculas es la aparición de resistencias, algo similar a lo que sucede con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que parece que se podría solventar con la combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes. Y también han presentado efectos secundarios que en algunos casos han obligado a la suspensión de la investigación. Evidentemente, por motivos de espacio, y tiempo, y buscando una aproximación lo más práctica posible, no se pretende hacer una revisión exhaustiva de todas las moléculas en desarrollo, muchas de ellas en fases iniciales, por lo que en los siguientes apartados presentaremos resultados de estudios con varias moléculas que en la mayoría de los casos ya están en fase II-III y que, además, son de administración oral. En la tabla I se presentan estos y otros fármacos en investigación.

Inhibidores de la entrada del virus

La proteína E2 del VHC parece desempeñar un papel importante en la unión del virus al hepatocito al interactuar con componentes de la membrana celular, como el receptor de lipoproteínas de baja densidad,

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jfuentesolmo@sepd.es (J. Fuentes Olmos).

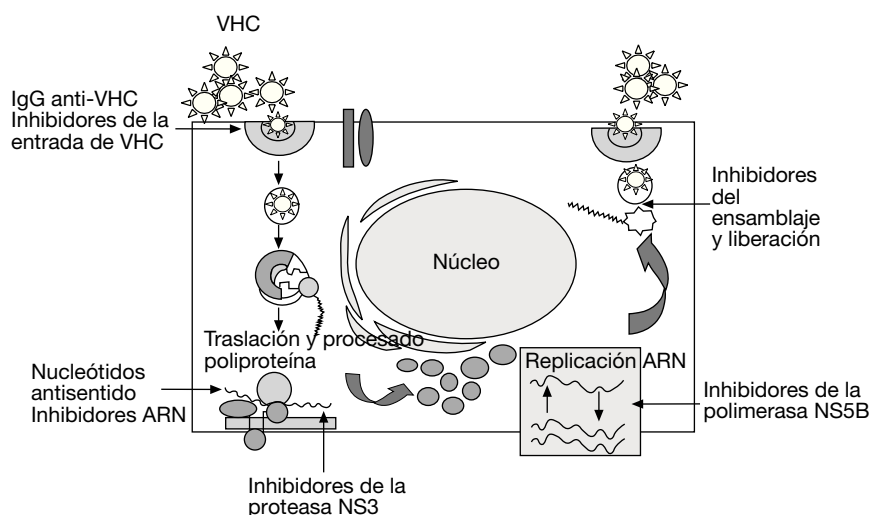


Figura 1 Posibles dianas de los nuevos antivirales frente al virus de la hepatitis C (VHC).

TABLA I Compuestos en investigación para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC)

Clase	Fármaco	Empresa farmacéutica	Fase de desarrollo
Basados en interferón	Alb-IFN- α 2b	Human Genomic Sciences, Novartis	III
	Omega IFN	Intarcia Therapeutics Inc	II
	IFN- α 2b de liberación controlada	Biolex	II
Análogos de ribavirina Inhibidores de la serina proteasa NS3/4	Taribavirin (viramidina)	Valeant	IIb
	Telaprevir (VX-950)	Vertex (Cansen, Tibotec)	III
	Boceprevir (SCH 503034)	Schering-Plough	III
	R7227 (profármaco de ITMN-191)	Roche, Intermune	I
	MK7009	Merck	I
	TMC435350	Tibotec, Medivir	I
Inhibidores de NS5B ARN dependiente de polimerasa Análogos de nucleósidos	R1626 (profármaco de R1479)	Roche	II
	R7128	Roche, Pharmasset	I
	GS 9190	Gilead Sciences	I
Inhibidores NS5A	A-831	Astra Zeneca, Arroz	I
Inhibidores de ciclofilina	DEBIO-025	Debiopharm	IIa
Inhibidores α -glucosidasa	Celgosivir	Migenix	II
Anticuerpos monoclonales	Bavutuximab	Peregrine Pharmaceuticals	Ib
Otros	Nitazoxanida	Romark Laboratorios	II

Tomada de Zeuzem et al¹⁰.

glucosaminoglucanos y CD81². Por lo tanto, las posibilidades de impedir la entrada del VHC en el hepatocito pasan por encontrar inhibidores de los receptores o anticuerpos neutralizantes del VHC. Respecto al bloqueo de receptores, sólo se ha demostrado actividad in vitro de péptidos derivados de la proteína E2, como el GNS-037³ y los anticuerpos anti-CD81 en modelos animales⁴. En cambio, hay más datos sobre el empleo de inmunoglobulinas policlonales, que no han demostrado eficacia⁵, y anticuerpos monoclonales como el

HCV-AB 65 y HCV-AB 68, que han logrado un descenso del ARN del VHC en torno a 1 log⁶.

Inhibidores de la traslación del ARN

El ARN de cadena positiva del VHC es liberado de la nucleocápside y queda disponible en el citoplasma celular para la síntesis de nuevo ARN y de ARN mensajero (ARNm) a partir del que se sintetiza la poliproteína.

na del VHC. En el extremo 5' de la cadena de ARN se encuentran una serie de nucleótidos que sirven de reconocimiento del ribosoma, que constituyen el sitio de entrada al ribosoma (IRES) y que median la iniciación de la síntesis de la poliproteína. El ARN del VHC contiene, además, una secuencia de 9.024-9.111 nucleótidos, según el genotipo, que codifican una única poliproteína de cuyo procesamiento posterior se generarán al menos 11 proteínas estructurales y no estructurales del VHC. Para todos estos procesos son necesarias proteínas tanto del hepatocito (factores eucarióticos de iniciación 2, 3 y 5, ribonucleoproteína nuclear heterogénea L, autoantígeno La, etc.) como del VHC (proteína del *core*, NS4A, NS5B)². Para inhibir estos procesos se han ensayado oligonucleótidos antisentido, como el ISIS 14803, que frenan la traslación de las proteínas virales, pero su desarrollo se ha suspendido por falta de eficacia y elevaciones transitorias de las transaminasas⁷. Otro compuesto, AVI-4065, ha mostrado inhibir la traslación *in vitro* en modelos animales y actualmente hay en marcha un estudio en fase II.

Los ribozimas, en cambio, son moléculas que actúan «rompiendo» el ARN en determinadas secuencias. Compuestos como heptazyme han demostrado eficacia en los estudios *in vitro*, pero su desarrollo en fases clínicas iniciales se ha paralizado por la toxicidad observada en modelos animales².

Algunas moléculas, como VGX-410C, bloquean la unión del IRES y la subunidad 40S del ribosoma al factor eucariótico de iniciación 3, inhibiendo así la traslación de la poliproteína. Hay en marcha al menos 2 ensayos clínicos en fase II en los que se comparan diferentes dosis con placebo y cuyos resultados no se conocen.

La posibilidad de interferir el ARN mediante la degradación de secuencias específicas de ARNm es otra opción en la que se está investigando para frenar la replicación del VHC. Ahora bien, compuestos como SirnaAV34 o BLT-HCV no se pueden administrar por vía oral, sino parenteral⁸, lo que limita su utilidad práctica.

Inhibidores del proceso postraslación del ARN

En este proceso, la poliproteína sintetizada a partir del ARN experimenta varias modificaciones para formar los componentes virales. Intervienen peptidasas del huésped que rompen la poliproteína en diferentes porciones que darán lugar a las proteínas estructurales del VHC (*core*, E1, E2, p7) y peptidasas del virus (NS2 y NS3/4A), que se encargan del procesamiento de las proteínas no estructurales². NS3 se combina con el cofactor NS4 para formar NS3/4A, que es una

serina proteasa, cuya configuración estructural hace que su sitio de acción sea amplio y superficial, lo que de alguna manera dificulta el diseño de inhibidores potentes y con afinidad alta. Pero, aun así, se ha convertido en una de las dianas que más interés ha generado para el desarrollo de nuevas moléculas frente al VHC que, básicamente, remedan la estructura del sustrato viral sobre el que actúa la proteasa.

Telaprevir

El primero de estos fármacos que se desarrolló fue el BILN-2061 o ciluprevir, con el que se logró reducir el ARN del VHC de modo significativo en pacientes con infección por genotipo 1 y, en menor medida, en los genotipos 2 y 3. Sin embargo, hubo de interrumpirse la investigación por toxicidad cardíaca⁹.

El VX-950 o telaprevir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa, de administración oral, que se une de forma covalente al sitio activo de la enzima. Los principales resultados con este fármaco se han obtenido de estudios con pacientes no tratados previamente y genotipo 1¹⁰. En el estudio para definir la dosis más efectiva del fármaco se demostró que la administración de 750 mg cada 8 h lograba reducciones del ARN de hasta 4,4 log₁₀ U/ml¹¹, pero en la segunda semana del ensayo, en la que los pacientes seguían en tratamiento, se observó una reactivación del ARN debido a la aparición de resistencias al telaprevir y en relación con la sustitución de serina por alanina en la posición 156. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la cefalea y la diarrea. La combinación de telaprevir con fármacos con capacidad potente de suprimir la replicación viral, como el PEG-IFN- α con/sin ribavirina, podría al menos teóricamente prevenir las resistencias. Así, la combinación de telaprevir con PEG-IFN- α 2a tenía efectos aditivos en la reducción del ARN y en algunos pacientes se lograba la negativización en 14 días¹². Y en un estudio de fase 1 con pocos pacientes (n = 12) se logró que todos ellos tuvieran un ARN indetectable con 28 días de tratamiento con la triple combinación PEG-IFN- α 2a, ribavirina y telaprevir¹³. Hay 2 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de los que ya se disponen datos. En el PROVE-1¹⁴, realizado en Estados Unidos, se incluyó a 250 pacientes no tratados previamente, con genotipo 1, que se distribuyeron en 4 grupos: telaprevir (750 mg/8 h) + PEG-IFN (180 μ g/semana) + ribavirina (1.000-1.200 mg/día) durante 12 semanas seguido de tratamiento con PEG-IFN- α 2a + ribavirina durante 0, 12 o 36 semanas, y otro grupo de pacientes que recibió el tratamiento estándar con PEG-IFN- α 2a + ribavirina durante 48 semanas. En la semana 12, el 88% de los pacientes tratados con telaprevir tenía un ARN indetectable, frente al 55% de los que recibieron el tratamiento habitual. Las tasas de

respuesta mantenida en los pacientes tratados con la triple terapia durante 12 semanas seguido de tratamiento con PEG-IFN- α 2a + ribavirina, durante 12 o 36 semanas, fueron del 61 y el 67%, respectivamente, frente al 41% del grupo control. En el grupo que fue tratado solamente durante 12 semanas, la tasa de respuesta mantenida fue del 41%.

El estudio PROVE-2¹⁵, europeo, tiene un diseño similar, pero con algunas diferencias. El grupo control era igual (48 semanas de tratamiento con PEG-IFN- α 2a + ribavirina); en un grupo se administró sólo terapia triple durante 12 semanas; en otro, la triple terapia fue seguida de 12 semanas de tratamiento con PEG-IFN- α 2a + ribavirina; y en otro grupo sólo se administró PEG-IFN- α 2a y telaprevir sin ribavirina durante 12 semanas. La respuesta mantenida en el grupo control fue del 48%, mientras que en el grupo que recibió terapia triple de 12 semanas fue del 62%, y del 68% en el que recibió 12 semanas adicionales de terapia estándar. Los principales efectos adversos observados en ambos estudios fueron la aparición de exantema cutáneo, prurito y diarrea. A la vista de estos resultados, parece que un tratamiento de 24 semanas de duración puede conseguir una excelente respuesta mantenida en pacientes no tratados previamente infectados por VHC genotipo 1. En este sentido, hay en marcha un estudio fase III (PROVE-3)¹⁶ con pacientes infectados por el genotipo 1 que no habían respondido al tratamiento con PEG-IFN- α + ribavirina, y en el que hay varios grupos de tratamiento. Recientemente se han presentado los resultados de 115 pacientes, a los que se administró triple terapia durante 12 semanas, y se continuó durante 12 semanas más con PEG-IFN- α 2a + ribavirina. En la semana 12 tras finalizar el tratamiento, el 41% de los no respondedores al tratamiento previo y el 73% de los que recidivaron tenían el ARN del VHC indetectable.

En pacientes no respondedores a tratamientos previos también se ha evaluado la triple terapia (telaprevir 750 mg/8 h + PEG-IFN- α 2a + ribavirina) durante 12 semanas seguida de PEG-IFN- α 2a + ribavirina. Aunque el número de pacientes que se han evaluado es muy pequeño, los resultados demuestran que casi todos los pacientes logran negativizar el ARN en la semana 12 con esta estrategia terapéutica¹⁷.

También se ha evaluado si administrar telaprevir en 2 o 3 dosis diarias podría influir en la respuesta al tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 1 no tratados previamente. Se distribuyeron en 4 grupos: telaprevir 750 mg/8 h + PEG-IFN- α 2a + ribavirina; telaprevir 750 mg/8 h + PEG-IFN- α 2b + ribavirina; telaprevir 1.125 mg/12 h + PEG-IFN- α 2a + ribavirina, y telaprevir 1.125 mg/12 h + PEG-IFN- α 2b + ribavirina. En la semana 12, entre el 83 y el 93% de los pacientes tenían un ARN indetectable, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos¹⁸.

Boceprevir

Boceprevir o SCH503014 es otro inhibidor de la proteasa también de administración oral y bastante bien tolerado que ha demostrado reducir las concentraciones de ARN del VHC, tanto si se administra solo como combinado con PEG-IFN- α 2b. En un estudio de fase IIa controlado con placebo en el que se administró boceprevir en dosis que iban desde 100 mg/2 veces al día hasta 400 mg/3 veces al día durante 14 días a pacientes infectados por genotipo 1 y que no habían respondido a tratamiento basado en PEG-IFN- α , se observó una acción antiviral potente con una reducción media del ARN de 2,1 log₁₀ U/ml con la dosis de 400 mg/8 h¹⁹. El efecto secundario más habitual fue la cefalea pero, en conjunto, los efectos secundarios no fueron diferentes de los del grupo placebo. La combinación de boceprevir, 400 mg/8 h con PEG-IFN- α 2b logró mayores reducciones de la carga viral que el PEG-IFN- α 2b o el boceprevir en monoterapia (2,9 frente al 1,1 frente a 2,5 log₁₀ U/ml, respectivamente), en pacientes con genotipo 1 no respondedores a PEG-IFN- α 2b + ribavirina²⁰. Hay un estudio en fase III del que se han presentado datos preliminares muy interesantes. Se trata del estudio multicéntrico SPRINT-1²¹, realizado con 520 pacientes infectados por genotipo 1 y no tratados previamente, que se distribuyeron aleatoriamente en varios grupos. En dos de ellos se administró tratamiento con PEG-IFN- α 2b + ribavirina durante 4 semanas y después se añadió boceprevir (800 mg/8 h) durante 24 o 44 semanas. Otros 2 grupos fueron tratados con PEG-IFN- α 2b + ribavirina + boceprevir durante 28 o 48 semanas. Y el grupo control recibió el tratamiento estándar (PEG-IFN- α 2b + ribavirina) durante 48 semanas. Se dispone de resultados en la semana 12 tras finalizar el tratamiento en los grupos de 48 semanas de duración y de la semana 24 en los de 28 semanas. La tasa de respuesta mantenida en los 2 grupos tratados durante 28 semanas fue del 55 y el 56%. En el grupo tratado con triple tratamiento desde el comienzo, la tasa de respuesta mantenida fue del 66%, mientras que en el que fue tratado inicialmente con PEG-IFN- α 2b + ribavirina y se añadió boceprevir en la semana 4 y hasta la semana 48, la tasa de respuesta mantenida fue del 74%. Posiblemente, al administrar durante 4 semanas PEG-IFN- α 2b + ribavirina se alcanzan valores estables de ambos fármacos y se reduce la carga viral, por lo que al añadir entonces el inhibidor de la proteasa se evitan tanto la recaída viral como las resistencias. En este estudio, los efectos secundarios más destacables fueron la anemia y las alteraciones del gusto. Actualmente está en marcha el estudio SPRINT-2, con más de 1.000 pacientes y 3 grupos de tratamiento. Durante 4 semanas se administra a todos PEG-IFN- α 2b + ribavirina. Posteriormente se continúa hasta la semana 48 con PEG-IFN- α 2b + ribavirina +

boceprevir/placebo en 2 de los grupos. En el tercero se administra el triple tratamiento hasta la semana 28 en los pacientes en los que el ARN es negativo en la semana 8, y en los que tienen ARN positivo en la semana 8 se administra el triple tratamiento hasta la semana 28 y a partir de entonces se utiliza PEG-IFN- α 2b + ribavirina + placebo.

Otros inhibidores de la proteasa

MK-7009 es un nuevo inhibidor competitivo de la proteasa con actividad potente *in vitro* y en modelos animales, y que recientemente se ha probado en pacientes infectados por VHC tratados o no con anterioridad²². Se aleatorizó a 40 pacientes en 7 grupos de tratamiento con diferentes dosis y un grupo control con placebo. Se administró el fármaco durante 8 días y se hizo un seguimiento de 14 días. La máxima reducción del ARN se obtuvo con la dosis de 700 mg diarios ($4,6 \log_{10}$ U/ml) y los efectos secundarios más frecuentes fueron la cefalea y la diarrea.

BI-201335 es otro inhibidor de la proteasa que ha dado buenos resultados preliminares en combinación con PEG-IFN²³. Se administraron distintas dosis de BI-201335 en monoterapia durante 14 días y con posterioridad se añadía el tratamiento estándar hasta el día 28. La máxima reducción del ARN se observó entre los días 2 y 4 de monoterapia; todos los pacientes excepto uno tuvieron descensos del ARN superiores a $2 \log_{10}$ U/ml y en muchos de los pacientes se observó una reactivación del VHC durante la monoterapia en relación con la aparición de resistencias. Los efectos secundarios estuvieron relacionados con el tratamiento con PEG-IFN + ribavirina.

Otro inhibidor de la proteasa que también ha presentado buenos resultados es TMC435²⁴. Administrado con PEG-IFN- α 2b + ribavirina durante 28 días logra una tasa de ARN indetectable del 89% en los pacientes infectados por el genotipo 1 y no tratados previamente.

Inhibidores de la replicación viral

La replicación del VHC es un proceso complejo y no bien conocido en el que intervienen varios componentes virales. Por analogía con otros virus con ARN de cadena positiva, se cree que la replicación del VHC es semiconservativa y asimétrica, con 2 pasos que son catalizados por la NS5B o polimerasa del ARN dependiente del ARN². La cadena de ARN positiva sirve de modelo para la síntesis de una cadena negativa en el primer paso. En el segundo paso, a partir de esta cadena se van a obtener muchas cadenas de polaridad positiva que se emplearán para la síntesis de la poliproteína o

la síntesis de nuevos intermediarios de replicación, o formarán nuevas partículas virales. Esta polimerasa es una proteína que se ancla a la membrana del retículo endoplásmico y tiene una estructura bien conocida cuyo dominio tiene una forma de mano (palma, dedos y pulgar) constituida por 530 aminoácidos. Aunque hay otras proteínas implicadas en la replicación del VHC (NS5A, NS3 helicasa y NS4), las moléculas más desarrolladas son las que inhiben la polimerasa.

Los inhibidores de la polimerasa pertenecen a 2 categorías: nucleósidos, que van dirigidos frente al sitio catalítico de la enzima, inhibiendo la iniciación de la transcripción del ARN y su elongación, y que requieren la conversión a su forma activa mediante la fosforilación, y los no nucleósidos, que actúan sobre los sitios alostéricos¹⁰. El perfil de resistencias de ambos grupos es distinto y cabe esperar que también difiera del de los inhibidores de la proteasa, lo que sería la base racional para los tratamientos combinados.

Valopicitabina es un fármaco que, en combinación con PEG-IFN- α 2a presentó resultados esperanzadores en pacientes infectados por el genotipo 1 tanto si no habían respondido a tratamientos previos como si no habían recibido ningún tratamiento. Sin embargo, el desarrollo de este fármaco se suspendió antes de comenzar los ensayos de fase III por la baja eficacia y la mala tolerancia²⁵.

Balapiravir o R1626 es el profármaco oral de un potente análogo de nucleósido inhibidor de la polimerasa (R1479), que es activo frente a todos los genotipos y con una barrera alta a las resistencias. La reducción de ARN es dependiente de la dosis, alcanzándose descensos de hasta $3,7 \log_{10}$ U/ml tras 14 días de monoterapia en pacientes infectados por genotipo 1 y con dosis de 1.500-4.500 mg/día²⁶. La combinación con PEG-IFN- α 2a y ribavirina tiene un efecto sinérgico, como se ha demostrado en un estudio en el que se incluyó a pacientes infectados por genotipo 1 y no tratados previamente y que se distribuyeron en 4 grupos²⁷: a) PEG-IFN- α 2a (180 μ g/semana) + balapiravir (1.500 mg/12 h) durante 4 semanas, seguido de 44 semanas de PEG-IFN- α 2a + ribavirina (1.000-1.200 mg/día); b) PEG-IFN- α 2a (180 μ g/semana) + balapiravir (3.000 mg/12 h) durante 4 semanas, seguido de 44 semanas de PEG-IFN- α 2a + ribavirina (1.000-1.200 mg/día); c) PEG-IFN- α 2a (180 μ g/semana) + ribavirina + balapiravir (1.500 mg/12 h) durante 4 semanas, seguido de 44 semanas de PEG-IFN- α 2a + ribavirina (1.000-1.200 mg/día), y d) tratamiento estándar (PEG-IFN- α 2a + ribavirina durante 48 semanas). En el 84% de los pacientes que recibieron triple tratamiento con 1.500 mg de balapiravir se logró la negativización del ARN al finalizar el tratamiento. El efecto adverso más frecuente fue la toxicidad hematológica, especialmente con las dosis más altas de balapiravir, y no se desarrollaron resistencias al fármaco.

R7128 es otro análogo de nucleósido inhibidor de la polimerasa de administración oral y que tiene efectos aditivos cuando se añade al tratamiento estándar. En pacientes con genotipo 1 y no tratados con anterioridad, al añadir R7128, 1.500 mg/12 h a PEG-IFN- α 2a + ribavirina, se lograban reducciones del ARN de 5,12 log₁₀ U/ml a las 4 semanas²⁸, con ARN indetectable en el 85% de los pacientes, frente al 10% de los tratados con el tratamiento estándar. Este fármaco también se ha evaluado en pacientes infectados por genotipos 2/3 y no respondedores²⁹ a los que se administraron 1.500 mg/12 h de R7128 o placebo junto con PEG-IFN- α 2b + ribavirina durante 28 días y, posteriormente, PEG-IFN- α 2b + ribavirina durante 20 semanas más. En la semana 4 de triple tratamiento, el 86% de los pacientes tenía ARN indetectable.

Entre los inhibidores no análogos de nucleósidos se han desarrollado varias moléculas pero, o por la falta de eficacia, por efectos secundarios o por la aparición de resistencias, muchas de ellas no han pasado a fases más avanzadas de la investigación. La más reciente en aparecer es PF-00868554³⁰, un inhibidor no nucleósido de la polimerasa que ha mostrado reducciones significativas del ARN del VHC en pacientes con genotipo 1 tratados durante 8 días con diferentes dosis (100 mg/12 h, 300 mg/12 h, 450 mg/12 h, 300 mg/8 h), lográndose los mayores descensos con la dosis de 300 mg/8 h (2,13 log₁₀ U/ml).

Otros fármacos inhibidores de la replicación viral

Inhibidores de ciclofilinas

Las ciclofilinas son unas proteínas implicadas en el plegamiento de las proteínas celulares. En las células infectadas por el VHC, la ciclofilina B participa en la replicación viral uniéndose y estimulando a la ARN polimerasa¹⁰, y se ha observado que los inhibidores de la ciclofilina, como la ciclosporina A, inhiben la replicación del VHC y el VIH. Así pues, se han desarrollado derivados de la ciclosporina sin el efecto inmunodepresor para el tratamiento de la infección por VHC. DEBIO-025 es uno de estos fármacos que han demostrado reducciones significativas de la carga viral a dosis de 1.200 mg/12 h durante 15 días en un estudio en el que se incluyó a 19 pacientes coinfectados con VIH y en los que se logró una reducción media del ARN de 3,6 log₁₀ U/ml³¹. En otro estudio realizado en 90 pacientes mono infectados que no habían recibido tratamiento previamente y que se distribuyeron en 4 grupos tratados con PEG-IFN- α 2a + placebo/DEBIO-025, 200 mg/día/DEBIO-025, 600 mg/día/DEBIO-025, 1.000 mg/día y un quinto grupo tratado solamente con DEBIO-025, 1.000 mg/día, la máxima reducción

del ARN se obtuvo en los pacientes tratados con PEG-IFN- α 2a + DEBIO-025, 1.000 mg/día (4,8 log₁₀ U/ml y 67% con ARN indetectable). En la mitad de los pacientes tratados con la dosis más elevada de DEBIO-025 se apreció una elevación reversible de la bilirrubina conjugada, que no se observó en los pacientes tratados con 600 mg diarios³².

Nitazoxanida

Nitazoxanida es un profármaco oral de tizoxanida, un antiprotazo que inhibe la replicación viral mediante el bloqueo de la síntesis de proteínas a través de la inhibición del factor 2 eucariótico de iniciación²⁵. El tratamiento durante 12 semanas con nitazoxanida, seguido de nitazoxanida + PEG-IFN- α 2a con/sin ribavirina durante 36 semanas, se comparó con el tratamiento estándar (PEG-IFN- α 2a + ribavirina durante 48 semanas) en 120 pacientes infectados por genotipo 4³³. En los pacientes no tratados previamente la respuesta mantenida con el triple tratamiento fue del 79, frente a un 50% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar³⁴. También en pacientes infectados por el genotipo 4 se han presentado recientemente los resultados de un grupo de 44 pacientes tratados durante 4 semanas con nitazoxanida y con posterioridad triple tratamiento con nitazoxanida + PEG-IFN- α 2a, durante 36 semanas, en los que se logró una tasa de respuesta mantenida del 80%³⁵.

Inhibidores del ensamblaje y liberación del VHC

Celgosivir es un potente inhibidor de la enzima α -glucosidasa que está implicada tanto en el ensamblaje del virus como en la salida de éste del hepatocito. En un estudio de fase II realizado en 43 pacientes infectados por el genotipo 1, tanto no tratados anteriormente como intolerantes a interferón, que se distribuyeron de manera aleatoria para recibir 200 mg/día, 200 mg/12 h o 400 mg diarios de celgosivir durante 12 semanas, se observó que la reducción de carga viral era moderada, en torno a 1 log U/ml, y que la tolerancia era buena con síntomas gastrointestinales leves y elevación de creatinina asintomática³⁶. Hay estudios en marcha para analizar la combinación de celgosivir con PEG-IFN y ribavirina.

Combinación de fármacos

La experiencia acumulada en el tratamiento de la infección por VIH demuestra que los fármacos con una baja barrera genética para el desarrollo de resistencias no deberían usarse en monoterapia y, por lo tan-

to, se deberían asociar con agentes con una elevada barrera genética para la resistencia y con perfiles de resistencia diferentes. Todo ello con el objetivo de evitar períodos de inhibición subóptima de la replicación viral que permitieran el desarrollo de cepas resistentes¹⁰. Una de las combinaciones que resulta más atractiva es la de un inhibidor de la polimerasa con uno de la proteasa; R1479 evita la aparición de resistencias a telaprevir in vitro, lo que indica que la combinación de balapiravir y telaprevir podría ser complementaria in vivo³⁷. Otra combinación que también demostró efectos aditivos en la inhibición de la replicación del VHC es la de boceprevir y NM107, análogo de nucleósido inhibidor de la polimerasa, cuyo profármaco es la valopicitabina³⁸. Sin embargo, como ya se ha comentado, el desarrollo de valopicitabina se ha suspendido por razones de seguridad.

Hay otros estudios realizados in vitro con fármacos que todavía no se han testado adecuadamente en pacientes, que concluyen que la combinación de fármacos consigue disminuir de manera significativa la tasa de resistencias.

Bibliografía

- Pawlotsky J. Virology of hepatitis B and C viruses and antiviral targets. *J Hepatol.* 2006;44:S10-3.
- Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchinson JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology.* 2007;132:1979-98.
- Halfon P, Sabatier J, Perbost R, Jouirou B. Entry inhibitor GNS 037 exhibits potent anti-HCV activity in vitro. *Hepatology.* 2006;44 Suppl 1:236A.
- Meuleman P, Hesselgesser J, Paulson M, Vanwolleghem T, Desombere I, Reiser H, et al. Anti-CD81 Antibodies can Prevent a hepatitis C virus infection in vivo. *Hepatology.* 2008;48:1761-8.
- Davis GL, Nelson DR, Terrault N, Pruett TL, Schiano TD, Fletcher CV, et al. A randomized, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2005;11:941-9.
- Galun E, Terrault NA, Eren R, Zauberman A, Nussbaum O, Terkieltaub D, et al. Clinical evaluation (phase I) of a human monoclonal antibody against hepatitis C virus: safety and antiviral activity. *J Hepatol.* 2007;46:37-44.
- McHutchinson JG, Patel K, Pockros P, Nyberg L, Pianko S, Yu RZ, et al. A phase I trial of an antisense inhibitor of hepatitis C virus (ISIS 14803), administered to chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2006;44:88-96.
- Kanda T, Steele R, Ray R. Small interfering RNA targeted to hepatitis C virus 5' non-translated region exerts potent antiviral effect. *J Virol.* 2007;81:669-76.
- Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology.* 2004;127:1347-55.
- Zeuzem S, Nelson DR, Marcellin P. Dynamic evolution of therapy for chronic hepatitis C: how will novel agents be incorporated into the standard of care? *Antiviral Ther.* 2008;13:747-60.
- Reesink H, Zeuzem S, Weegink C, et al. Final results of a phase 1b, multiple dose study of VX950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology.* 2005;44 Suppl 1:234A.
- Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alpha 2a in patients with hepatitis C. *Hepatology.* 2007;46:640-8.
- Lawitz EJ, Rodríguez-Torres M, Muir MJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2008;49:163-9.
- McHutchinson JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson I, Kauffman R, McNair L, et al. PROVE1: results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with hepatitis C. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 2:S4.
- Zeuzem S, Hezode C, Ferenci P, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: final results of the PROVE2 study. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:418A.
- McHutchinson JG, Shiffman ML, Terrault N, et al. A phase 2b study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C genotype 1 null and partial responders and relapsers following a prior course of peginterferon alfa-2a/b and ribavirin therapy: PROVE3 interim results. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:431A.
- Shiffman ML, Berg T, Poordad FF, et al. A study of telaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with well documented non response or relapse after previous peginterferon alfa-2a and ribavirin treatment: Interim analysis. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:1135A.
- Forns X, Marcellin P, Goeser T, et al. Phase 2 study of telaprevir administered q8h or q12h with peginterferon alfa-2a or alfa-2b and ribavirin in treatment naïve subjects with genotype 1 hepatitis C: week 4 interim results. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:1136A.
- Zeuzem S, Sarrazin C, Rouzier R, et al. Antiviral activity of SCH503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype-1 patients refractory to pegylated interferon (PEG-IFN). *Hepatology.* 2005;42 Suppl. 1:233A.
- Zeuzem S, Sarrazin C, Wagner F, et al. Combination therapy with HCV protease inhibitor, SCH 503034, plus Pegintron in hepatitis C genotype 1 pegintron non-responders: phase 1b results. *Hepatology.* 2005;42 Suppl. 1:276A.
- Kwo P, Lawitz EJ, McCone J, et al. HCV SPRINT-1: Boceprevir plus peginterferon alfa-2b/Ribavirin for treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in previously untreated patients. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:1027A.
- Lawitz EJ, Sulkowsky MS, Jacobson IM, et al. Safety, tolerability and antiviral activity of MK-7009, a novel inhibitor of the hepatitis C virus NS3/4A protease, in patients with chronic HCV genotype 1 infection. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:403A.
- Manns MP, Bourliere M, Benhamou Y, et al. Safety and antiviral activity of BI201335, a new HCV NS3 protease inhibitor, in treatment naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection given as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:1133A.

24. Manns MP, Reesink HW, Moreno C, et al. Safety and antiviral activity of TMC435350 in treatment naïve genotype 1 HCV-infected patients. *Hepatology*. 2008;48 Suppl:1023A.
25. Cholongitas E, Papatheodouridis GV. Review article: novel therapeutic options for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:866-84.
26. Roberts S, Cooksley G, Dore G, et al. Results of a phase 1B multiple dose study of R1626, a novel nucleoside analogue targeting HCV polymerase in chronic HCV genotype 1 patients. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:692A.
27. Nelson D, Pockros PJ, Godofsky E, et al. High end-of-treatment response (84%) after 4 weeks of R1626, peginterferon alfa-2a and ribavirin followed by a further 44 weeks of peginterferon alfa-2a and ribavirin. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 2:S371.
28. Lalezari J, Gane E, Rodriguez-Torres M, et al. Potent antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase R7128 with Peg-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500 mg bid for 28 days. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 2:S29.
29. Gane EJ, Rodriguez-Torres M, Nelson DR, et al. Antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 HCV genotype 2 and 3 prior non-responders: interim results of R7128 1500 mg bid with PEG-IFN and ribavirin for 28 days. *Hepatology*. 2008;48 Suppl:1024A.
30. Hammond JL, Rosario MC, Wagner F. antiviral activity of the HCV polymerase inhibitor PF-00868554 administered as monotherapy in HCV genotype 1 infected subjects. *Hepatology*. 2008;48 Suppl:1024A.
31. Flisiak R, Orban A, Kierkus J, et al. The cyclophilin inhibitor DEBIO-025 has a potent dual anti-HIV and anti-HCV activity in treatment-naïve HIV/HCV co-infected subjects. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:A609.
32. Flisiak R, Fleinman SV, Jablkowski M, et al. Efficacy and safety of increasing doses of the cyclophilin inhibitor DEBIO 025 in combination with pegylated interferon alpha-2a in treatment naïve chronic HCV patients. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 2:S62.
33. Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keefe EB, Glenn J. Interim data from a randomized controlled trial of nitazoxanide-peginterferon-ribavirin, nitazoxanide-peginterferon and peginterferon-ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology*. 2007;46 Suppl 1:316A.
34. Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keefe EB. Randomized controlled trial of Nitazoxanide-peginterferon-ribavirin, Nitazoxanide-peginterferon and peginterferon-ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C genotype 4. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 2:S30.
35. Rossignol JF, Elfert A, Keefe EB. Evaluation of a 4 week lead-in phase with nitazoxanide (NTZ) prior to peginterferon plus NTZ for treatment of chronic hepatitis C: final report. *Hepatology*. 2008;48 Suppl:344.
36. Yoshida E, Kunitomo D, Lee S, Sherman M, Heathcote J, Enns R. Results of a phase II dose ranging study of orally administered celgosivir as monotherapy in chronic hepatitis C genotype-1 patients. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A784.
37. McCown M, Rajyaguru S, Symons J, Cammack N, Najera I. In vitro resistance selection to the HCV nucleoside polymerase inhibitor R1479 and to the protease inhibitor VX-950. *J Hepatol*. 2007;46 Suppl 1: S297-8.
38. Standring D, Bichko V, Chase R, et al. Inhibitors of HCV polymerase (NM107) and protease (boceprevir) in combination show enhanced activity and suppression of resistance in the replicon system. *Hepatology*. 2007;46:857.