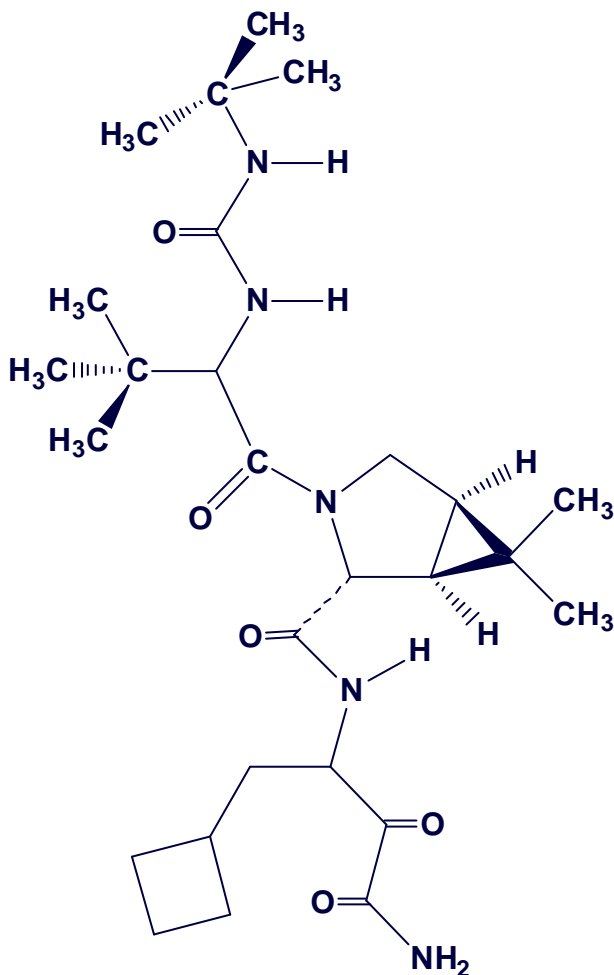


PRIMER MEDICAMENTO CONTRA LA HEPATITIS C (13, MAYO, 2011)



La FDA (acrónimo de [Food and Drug Administration](#)) autorizó el viernes, 13 de mayo de 2011, el primero de una nueva generación de fármacos contra la [hepatitis C](#). El nuevo medicamento incrementa la índice de curación a la vez que reduce la duración de los tratamientos.

El nuevo fármaco –ver fórmula a la izquierda del texto–, [VICTRELIS®](#) (boceprevir), de laboratorios *Merck* en USA y Canadá (*Merck Sharp & Dohme*, en el resto del mundo), ha demostrado en los ensayos clínicos realizados un índice de curaciones superior al 60%, cuando se usa conjuntamente con la farmacoterapia actualmente disponible (peginterferon $\alpha 2a$ y rivabirina); mientras que los índices de curación sin [VICTRELIS®](#) se hallaban entre el 20% y 40%.

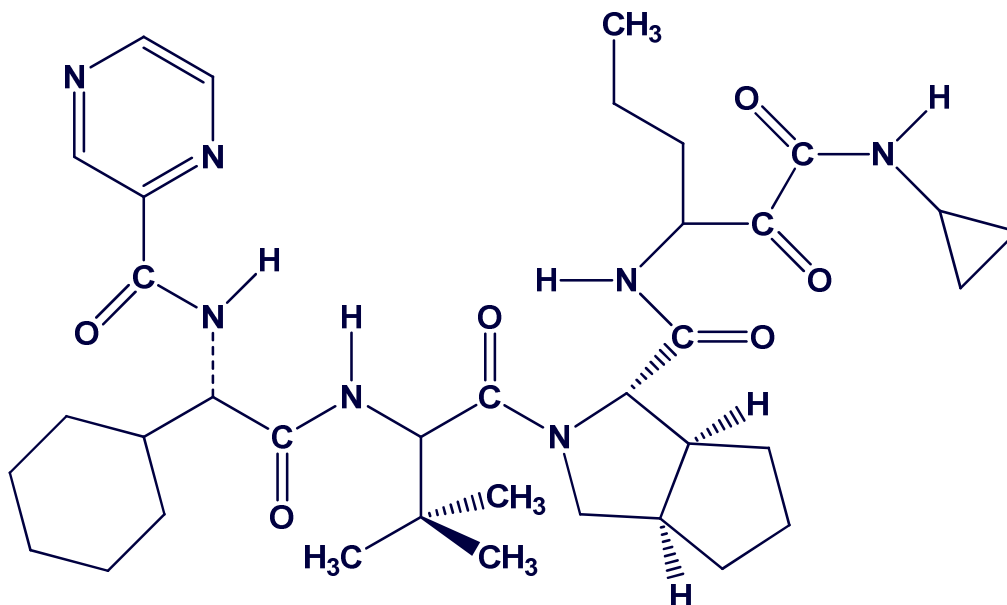
Se estima que alrededor de 3,2 millones de norteamericanos tienen infección crónica por el virus de la hepatitis C, responsable de enfermedad hepática; y vinculado con una mayor tendencia a padecer [cirrosis](#) y [cáncer hepático](#), si bien el

periodo de latencia entre la infección y la aparición de estas graves patologías puede demorarse varias décadas.

Hasta ahora la terapia de la hepatitis C consiste en inyecciones semanales de peginterferon $\alpha 2a$, junto al tratamiento diario con ribavirina por vía oral. El tratamiento se prolonga durante 1 año; y está asociado a efectos adversos tales como síntomas gripales, depresión y anemia.

Boceprevir ([VICTRELIS®](#)) inhibe una enzima, denominada genéricamente proteasa, que es fundamental para la replicación del virus. Esta estrategia terapéutica es similar a la que ha hecho posible aumentar el arsenal farmacológico para el control de la [infección por el VIH](#).

[Vertex Pharmaceuticals](#) espera conseguir este mismo mes (mayo, 2011) que la FDA autorice otro innovador fármaco para el tratamiento de la hepatitis C. El fármaco de *Vertex Pharmaceuticals* se denomina telaprevir (ver fórmula); y, al igual que boceprevir de *Merck*, se trata de un inhibidor de la proteasa.



En palabras del Dr. [Scott L. Friedman](#), responsable de enfermedades hepáticas del [Mt. Sinai School of Medicine](#), en *New York*, “dentro de pocos años se podrán usar combinaciones de tres o cuatro medicamentos, evitando así el requerimiento de las inyecciones semanales de interferón”.

Los ensayos clínicos con boceprevir (Victrelis®, de *Merck*) han evidenciado que un 44% de los pacientes *naïve* (que no han recibido tratamiento previo alguno) lograron eliminar el virus de la hepatitis C al cabo de 28 semanas, en lugar de las 48 semanas que son habitualmente necesarias en pacientes que ya han recibido otros tratamientos frente a la hepatitis C.

Victrelis® (boceprevir) ha sido autorizado para la variedad genotípica 1 del virus de la hepatitis C, que representa alrededor del 70% de todos los casos de infección por hepatitis C, y es el más difícil de tratar.

Merck ha comercializado Victrelis® en Estados Unidos a un precio que supone un coste de 1.100\$ por semana; esto es, entre 26.000\$ y 48.400\$ por tratamiento en función de su duración (28↔48 semanas).

Durante los ensayos clínicos con Victrelis® (boceprevir) el efecto adverso más importante fue la anemia y leucopenia, con una incidencia que duplicó la observada en el grupo tratado con la farmacoterapia convencional (peginterferon α 2a y rivabirina).

Un problema añadido es el elevado número de dosis de Victrelis® que el paciente deberá tomar para lograr la erradicación del virus, 12 cápsulas diarias (4 cápsulas cada 8 horas). El incumplimiento del tratamiento facilitaría la aparición de variantes resistentes del virus.

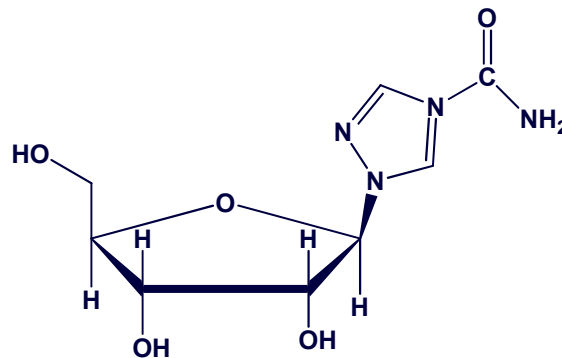
Muchas personas desconocen estar infectadas por el virus de la hepatitis C. El grupo principal está constituido por los niños nacidos en la época de la expansión demográfica (alrededor de la década de 1960) quienes se infectaron por inyecciones con jeringas que se reutilizaban tras “esterilizarse”, relaciones sexuales, transfusiones sanguíneas o factores para el tratamiento de la [hemofilia](#).

ANEXO:

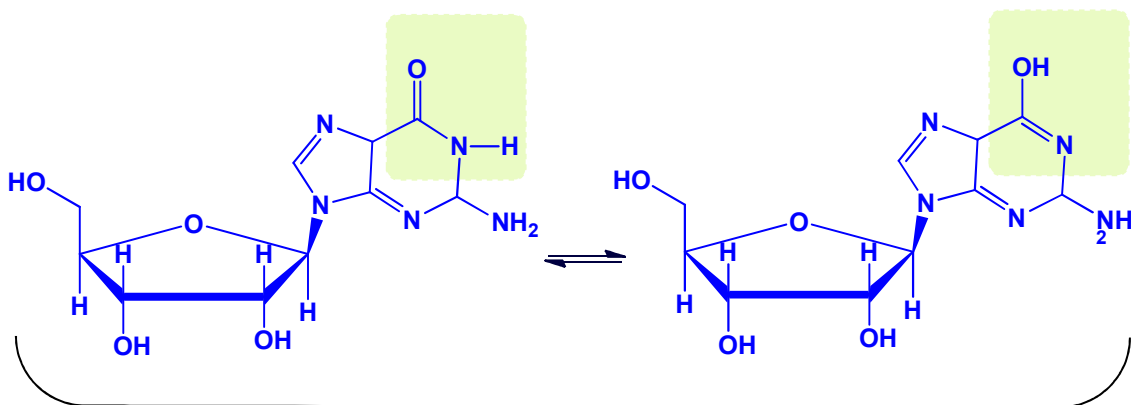
PEGINTERFERON $\alpha 2a$, es la unión covalente entre interferon α obtenido por recombinación genética y el éter monoétoxido de Polietilenglicol (Peg). La modificación química (pegilación) de interferon α incrementa su aclaramiento en dos órdenes de magnitud, esto es 100 veces; y prolonga su vida plasmática media ($T_{1/2}$) en 16 veces. Esta modificación química hace factible una única administración semanal.

No se ha logrado desentrañar el mecanismo antivírico de los interferones. Se sabe que tras su interacción con receptores celulares, se activan rutas de señalización celular cuyo resultado final es la supresión de la proliferación celular y la inhibición de la replicación viral.

RIBAVIRINA.-

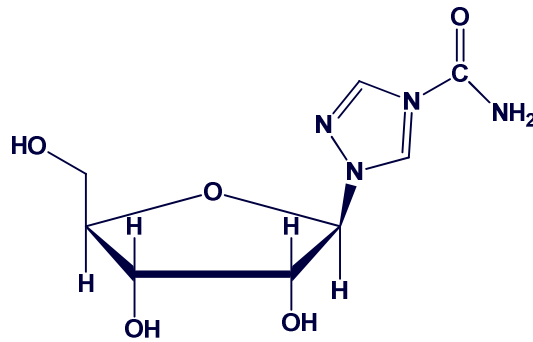


RIBAVIRINA

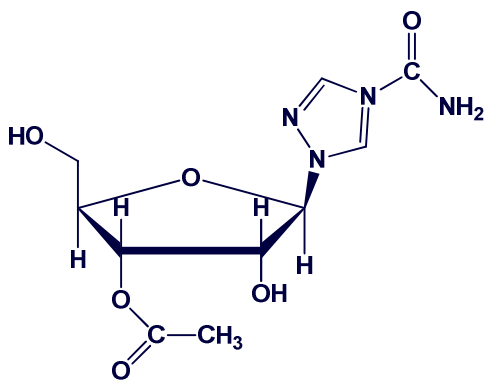


GUANOSINA

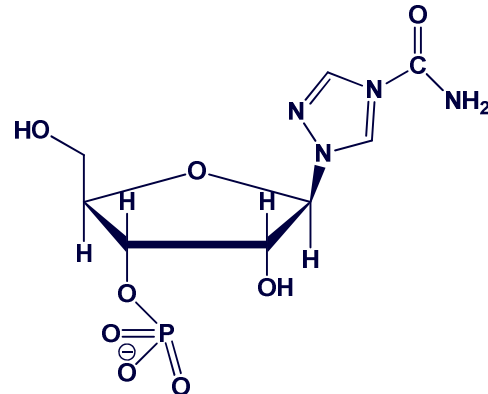
Ribavirina es un nucleósido análogo de la guanosina, de la que se diferencia en que la D-ribose se halla unido a un anillo de purina (en la guanosina); y a "1,2,4-triazol-3-carboxamida" (en la Ribavirina). La acetilación o fosforilación del hidroxilo de la ribosa, así como la conversión de la carboxamida en carboximidina, no modifican la actividad antiviral de la Ribavirina, ya que ésta se hidroliza a la estructura original intracelularmente.



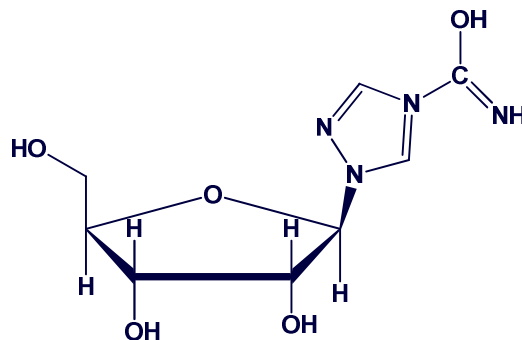
RIBAVIRINA



Acetil-ribavirina



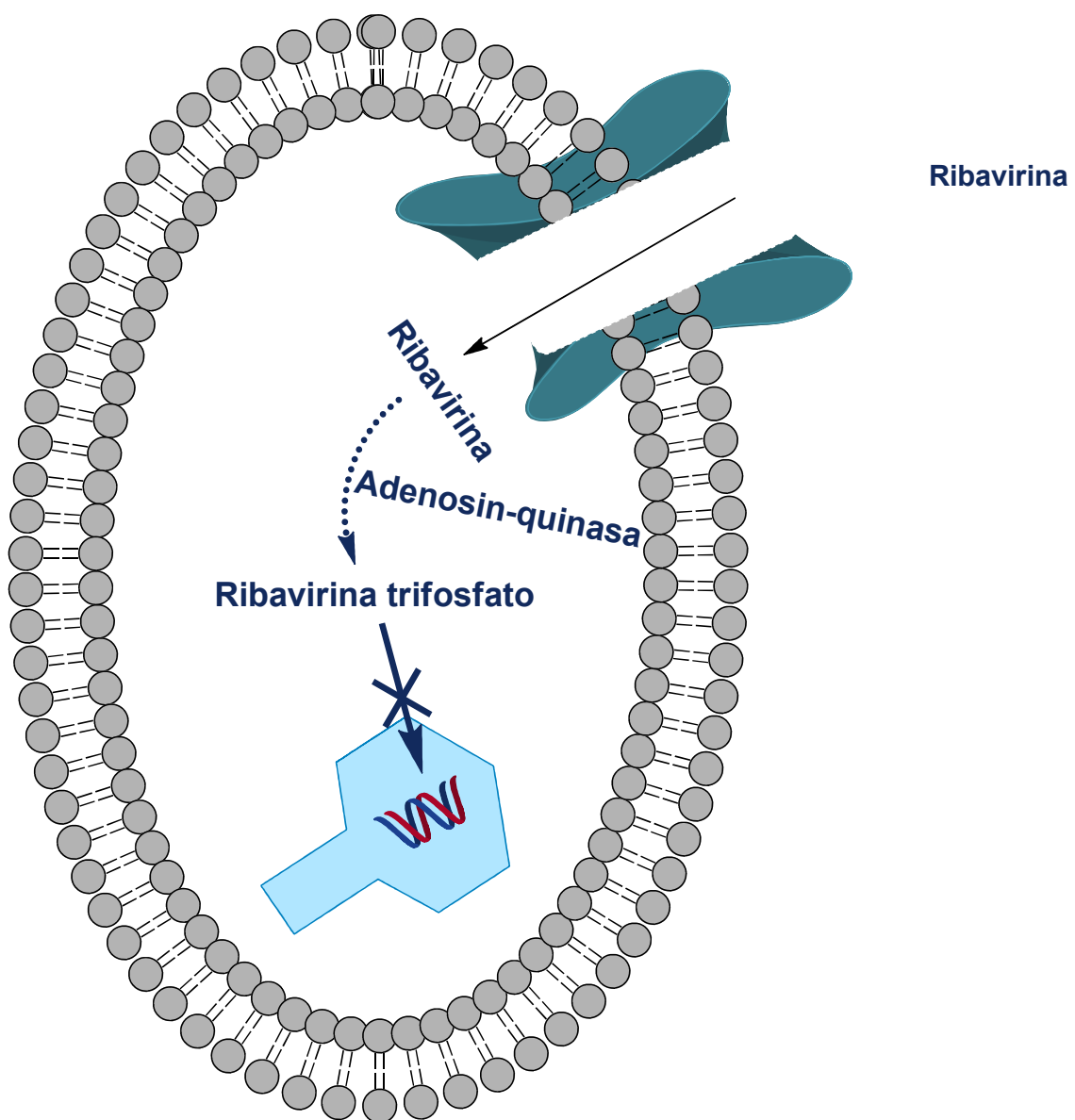
Fosforil-ribavirina



RIBAVIRINA (isómero carboximidina)

Su mecanismo de acción es consecuencia de su semejanza estructural con el nucleósido de purina guanosina. Se interfiere la síntesis de ADN y ARN y, como consecuencia, se inhibe la replicación viral.

Ribavirina inhibe la replicación de los ADN-virus y ARN-virus, si bien el mecanismo preciso de inhibición varía con cada tipo de virus. La inhibición del ADN y ARN viral se logra con concentraciones de 100 veces a 200 veces inferiores a las que dan lugar a la inhibición de los ácidos nucleicos de las células infectadas, excepción hecha de algunos virus ([virus Friend](#) asociados a policitemia, [virus herpes simples tipo 1](#), y [enterovirus 72](#) (antiguamente denominado virus hepatitis A)).



Ribavirina difunde al interior celular usando los mecanismos de transporte celular de los nucleótidos. Una vez en el citosol, ribavirina se fosforila, pero solo los derivados monofosfato y trifosfato son farmacológicamente activos; no así el derivado difosfato. La formación del derivado monofosfato en la etapa limitante del proceso de fosforilación. Los derivados monofosfato (activo) y difosfato (inactivo) apenas representan el 4% y 12% respectivamente, estando prácticamente toda la ribavirina en forma del derivado trifosfatado.

La ribavirina trifosfato compite con la adenosina y guanosina por la ARN polimerasa.

La ribavirina monofosfato tiene una mínima actividad antiviral; pero actúa como un inhibidor competitivo de la enzima IMP-deshidrogenasa (Inosinmonofosfato-deshidrogenasa), que cataliza una de las etapas de síntesis del nucleósido guanosina. Como resultado, los depósitos intracelulares de guanosina disminuyen; y esta circunstancia también contribuye, aunque de manera indirecta, en la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos.

Zaragoza, 16 de mayo de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza