

**Resumen de la conferencia del día 27 de Noviembre del 2001, en el Palacio Municipal de Congresos Campo de las Naciones, impartida por el hepatólogo Dr. Vicente Carreño García.**

Recientemente, en el congreso de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado, celebrado en Dallas el pasado mes de Noviembre, se han discutido los últimos avances en el campo de la hepatitis crónica C.

Se presentó un trabajo demostrando que, en pacientes con hepatitis crónica C, la presencia de esteatosis en la biopsia hepática se asocia con el peso corporal, la ingesta de alcohol, el aumento de triglicéridos y además con la fibrosis hepática y la progresión de la enfermedad. Por esto último, es muy importante eliminar esta esteatosis con medidas dietéticas y terapéuticas, y de esta forma mejorar la evolución de la enfermedad hepática.

Por otro lado investigaciones realizadas por la Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales (FEHV) han encontrado que el 20% de los pacientes que padecen una hepatitis crónica C tienen una infección oculta por el virus B de la hepatitis, es decir, no tienen marcadores de la hepatitis B en suero y sin embargo se detecta el VBH-DNA en suero o en hígado por PCR. Estos hallazgos implican un cambio en el curso natural de la infección por VCH y además una disminución en la respuesta al tratamiento, en consecuencia se debe modificar el tratamiento antiviral en estos casos. Hasta ahora, la detección del VCH-RNA en linfocitos se podía hacer por PCR o por hibridación in situ. Ésta última técnica, aunque menos sensible que la PCR, permite conocer el porcentaje y tipo de células infectadas. Una novedad importante es que la FEHV ha desarrollado un nuevo método para la hibridación in situ que aumenta su sensibilidad para detectar el porcentaje células hepáticas infectadas por virus C, mejorando así el conocimiento de cómo se comporta dicho virus.

Respecto a los últimos avances en el tratamiento de la hepatitis crónica C, en el congreso de Dallas se presentaron datos que demuestran que el interferón alfa pegilado (PEG-IFN-alfa) asociado a ribavirina es eficaz tanto en pacientes no respondedores como en respondedores con recaída a ciclos previos con el interferón alfa tradicional (IFN-alfa) o IFN-alfa con ribavirina, alcanzándose un porcentaje de respuesta de hasta un 56% en los pacientes no respondedores y de un 81-95% en aquellos que habían respondido a ciclos previos. Además, la asociación de un tercer antiviral como la amantadina ha demostrado también aumentar el porcentaje de respuesta en no respondedores a ciclos previos.

Otros trabajos presentados concluyen que los pacientes con cirrosis también pueden responder al tratamiento con PEG-IFN-alfa y ribavirina. Por otro lado se ha comprobado que la tolerancia al PEG-IFN-alfa es mejor que al IFN-alfa, y el 99% de los pacientes que responden a este tratamiento permanecen al menos 3 años con transaminasas normales y VCH-RNA negativo.

En un estudio realizado con IFN-omega administrado a diario, por vía subcutánea y a distintas dosis, se observó la pérdida del VCH-RNA al final del tratamiento en un 25-44% de los pacientes, siendo las transaminasas normales en el 40%. Según esto el IFN-omega es útil en el tratamiento de la hepatitis crónica C pero todavía debe compararse con el IFN-alfa y con el PEG-IFN-alfa, para conocer si su eficacia es similar o superior.

Además de los tratamientos antivirales existen otros tratamientos llamados de contención, en los que el objetivo es controlar la inflamación del hígado y detener la progresión de la enfermedad aunque no se erradique el virus. Sobre algunos de ellos se presentaron resultados en Dallas. Así, se presentaron datos sobre ribavirinas de 2ª

generación: la vramidina y la levovirina, en los que se observa que en animales de experimentación tienen un efecto antiviral similar a la ribavirina sin producir anemia ni toxicidad, aunque todavía deben realizarse ensayos de tolerancia, seguridad y eficacia en pacientes con hepatitis crónica C.

Se ha demostrado que la lactoferrina disminuye la concentración de VCH-RNA mediante un aumento de IFN-gamma, y mejora su eficacia si se administra simultáneamente con IFN-alfa en pacientes no respondedores. Ahora se deben realizar estudios mas amplios con lactoferrina, ribavirina y PEG-IFN-alfa. También se deben realizar más estudios con el VX-497, otro nuevo agente que ha demostrado actividad antiviral in-vitro frente al virus C, y que fue probado en combinación con el IFN-alfa consiguiéndose una disminución de transaminasas más acusada que cuando se administra el IFN-alfa sólo. Se presentó un trabajo en el que se demostró que el dihidrocloruro de histamina, un inmunomodulador, potencia el efecto del IFN-alfa, aunque para poder asegurar esto es imprescindible realizar estudios controlados. Con interleuquinas 2, 6, 10 y 12 se realizaron otros estudios pero ninguna de ellas demostró ser útil.

También, en la FEHV se han realizado estudios inmunológicos con el fin de conseguir eliminar células infectadas por el virus C mediante la inyección de linfocitos T específicos activados del propio paciente. Para ello se cultivaron linfocitos T obtenidos de una muestra de sangre del paciente, reforzándolos con estimulantes y proteínas del virus C. Estos linfocitos reforzados se enfrentaron con células hepáticas extraídas de la biopsia hepática, y se observó una destrucción de células infectadas de un 20-100%. En conclusión, se deben ampliar estos experimentos que prometen ser importantes en el futuro del tratamiento de la hepatitis crónica C.

En el congreso de la Sociedad Americana en Dallas también se presentaron trabajos de terapia génica y vacunas terapéuticas frente a la hepatitis crónica C. En el caso de la terapia génica se han administrado por primera vez a pacientes con hepatitis crónica por el virus C ribozimas y sondas "antisentido". Las ribozimas son moléculas de ARN que se unen al genoma del virus C cortándolo, e in vitro se ha demostrado que inhiben la replicación viral en un 95%. En un estudio clínico se utilizó una ribozima que inhibe el virus C (Heptazyme), administrándola por primera vez en el mundo a 24 pacientes con hepatitis crónica por virus C. El objetivo del estudio era comprobar la tolerancia a la ribozima puesto que al azar podría destruir células sanas. La ribozima se administró por vía subcutánea, a una dosis de entre 3 y 90 mg al día durante 28 días, sin observarse efectos secundarios. Es decir, teniendo en cuenta que la tolerancia fue buena, se deben comenzar estudios para conocer la eficacia real de este fármaco.

En cuanto a las sondas antisentido, son moléculas de ADN que son capaces de unirse específicamente al genoma (ARN) del virus C impidiendo la síntesis de proteínas virales y destruyendo el virus. In vitro se ha observado que las sondas antisentido inhiben la multiplicación del virus C en el 90%. Al igual que con las ribozimas, el peligro potencial de estos fragmentos es que se unieran a células sanas y las destruyeran. Para comprobar la tolerancia, se trataron 11 pacientes con ISIS (sonda antisentido que inhibe el virus C), administrándolo por vía intravenosa y subcutánea, a dosis de entre 0.5 y 2 mg/kg de peso 3 veces en semana durante 4 semanas. La tolerancia fue excelente y no se observaron efectos secundarios. A partir de este momento se deben comenzar estudios para comprobar la eficacia de esta molécula en pacientes con hepatitis crónica por virus C. Si esto se demuestra, tanto las ribozimas como las sondas antisentido podrán ser muy útiles en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C, tanto solas como reforzando los tratamientos actuales (interferón y

**ASOCIACIÓN NACIONAL  
PARA LA DEFENSA Y AYUDA  
DE AFECTADOS POR HEPATITIS C  
C/ Sánchez Preciado, 36 Asoc. Vecinos  
MADRID – 28039 - Teléfono: 626-90-22-04**

**ASOCIACIÓN MADRILEÑA  
DE AFECTADOS POR  
HEPATITIS C**

ribavirina). Se calcula que en un plazo de 2-4 años, si todo va según lo previsto, estos fármacos estarán disponibles para el tratamiento en general de la población con hepatitis crónica C.

Por otra parte, investigadores europeos han desarrollado una vacuna profiláctica (para prevenir la infección) y a la vez terapéutica (como tratamiento de la hepatitis C)..Para ello, sintetizaron una porción del virus C (proteína E1) y se la inocularon a 20 voluntarios sanos, sin hepatitis C, por vía intramuscular, administrando una dosis basal, a los 3, 6 y 26 semanas. No se produjeron efectos secundarios y la respuesta protectora fue excelente ya que, el 100% de los voluntarios desarrollaron protección (anticuerpos anti-E1) frente al virus C. También, comprobaron que se producía una estimulación de las células defensivas y, por lo tanto, que la vacuna no solamente puede proteger, sino también curar a las personas ya infectadas. En resumen, esto abre una nueva perspectiva de tratamiento de la hepatitis C y se deben realizar estudios en un futuro, administrándola de forma individual o en combinación con los tratamientos actuales (interferón pegilado, ribavirina, etc).

Por otra parte, financiado por la Unión Europea, investigadores del Instituto Karolinska de Suecia, Universidad de Gante (Bélgica) y Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales de Madrid, están desarrollando una vacuna terapéutica frente al virus C de la hepatitis (Theravac). El abordaje estratégico consiste en estimular las defensas de los pacientes infectados con hepatitis crónica por virus C. Esto es un abordaje más complejo que los anteriores y requiere un calendario más extenso. En este momento ya se ha conseguido identificar la zona que mejor protege frente al virus C (proteína NS3) y se ha demostrado que en ratones produce una respuesta excelente frente al mismo. También, en este momento se ha demostrado que las defensas de los pacientes infectados responden de forma excelente a la proteína NS3. En la actualidad se están desarrollando ratones transgénicos (ratones que expresan el gen NS3 del virus C) y posteriormente se les inyectarán linfocitos de pacientes infectados con virus C (linfocitos; células defensivas) para ver la capacidad de respuesta. También, se está desarrollando un plásmido (fragmento de ADN) que contiene el gen NS3 de virus C para inyectarlo a ratones y comprobar su eficacia. Se calcula que esta vacuna (Theravac) se podrá empezar a aplicar a pacientes con hepatitis crónica C en un período de 3-5 años.