

IV Conferencia anual de ANDAAHC

Este año, como es tradicional en nuestra asociación, también se celebró el pasado 19 de noviembre en la Junta Municipal de Moncloa Arava, la IV Conferencia Anual de ANDAAHC. En esta conferencia pudimos volver a contar con la presencia del Dr. Carreño y la Dra. Pardo de la Fundación de Estudios Virales, y nos pusieron un poco al día de los avances e investigaciones.

Resumen de la conferencia:

“ El pasado mes de Octubre se celebró en Boston el congreso anual de la Sociedad Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado. Se presentaron numerosos trabajos en relación con los avances en el tratamiento de la hepatitis crónica C.

Es conocido que durante el tratamiento con interferón la cifra de plaquetas desciende y, en algunos casos, esto obliga a disminuir la dosis del antiviral e incluso a tener que suspender la terapia. Se realizó un estudio con un inhibidor de prostaglandinas denominado Rofecoxib para conocer si su combinación con el interferón pegilado prevenía la disminución de los niveles de plaquetas. Se incluyeron en el estudio 18 pacientes: 9 recibieron interferón pegilado y 12,5 mg/día de Rofecoxib mientras los otros 9 sólo recibieron interferón. A las 8 semanas del tratamiento no se observaron diferencias en cuanto a los valores de la hemoglobina, los leucocitos y las transaminasas. Sin embargo la disminución de la cifra de plaquetas fue de un 16% en el grupo de tratamiento combinado frente a un 42% en el grupo de pacientes que sólo recibió interferón. Por otro lado, el Rofecoxib no añadió ningún efecto secundario. Es decir, este fármaco previene la caída de plaquetas inducida por el interferón por lo que puede ser de gran utilidad en pacientes con hepatitis crónica C en fases avanzadas en los que la cifra baja de plaquetas contraindica o limita la administración de interferón.

La glicirricina es un fármaco que ha demostrado inducir respuesta bioquímica transitoria en la hepatitis crónica C. En Boston se presentó un trabajo cuyo objetivo era tratar de averiguar la dosis necesaria de glicirricina para conseguir una respuesta bioquímica mantenida y estudiar además el efecto de este agente sobre la lesión histológica. Se incluyeron en el estudio 121 pacientes con un estadio de fibrosis mínimo de 3 y un grado de necroinflamación de al menos 6 puntos. Los pacientes eran no respondedores al interferón alfa o este antiviral estaba contraindicado en ellos. En una primera fase de tratamiento a todos los pacientes se les administró la dosis de 200 mg de glicirricina por vía intravenosa 6 veces por semana durante 4 semanas. En ese momento se valoraba la respuesta bioquímica y aquellos pacientes no respondedores suspendían el tratamiento y los que sí habían respondido continuaban con el tratamiento a la misma dosis pero variando la frecuencia de administración: 6, 3 o 1 vez por semana. Esta segunda fase de tratamiento era de 22 semanas. En la primera fase no respondieron el 40% de los pacientes incluidos por lo que suspendieron la terapia. El resto de los pacientes fueron divididos aleatoriamente en tres grupos para continuar el tratamiento: 23 pacientes recibieron 200 mg de glicirricina 6 veces por semana (grupo 1), 26 recibieron la misma dosis pero 3 veces por semana (grupo 2) y 23 una sola vez por semana (grupo 3). En todos se observó una mejoría histológica significativa y el porcentaje de respuesta bioquímica fue del 48%, 23% y 9% respectivamente. Los autores concluyen que la respuesta bioquímica inicial inducida por la glicirricina puede mantenerse con al menos 3 inyecciones de glicirricina a la semana durante 22 semanas y además se observa una mejoría de la lesión

histológica. El mayor problema de este fármaco es su administración por vía intravenosa.

La ciclosporina A es un agente inmunosupresor que tiene actividad antivírica frente al virus del sida, al virus herpes simple y al virus de la viruela. Estudios in vitro han comprobado que, con concentraciones de 1 µg/ml de ciclosporina A, se produce una inhibición de la producción de proteínas y de la replicación del virus C. Existe un análogo de la ciclosporina, el compuesto NIM811, que no tiene efecto inmunosupresor y también inhibe la replicación del VCH in vitro.

En el congreso de Boston se presentaron los resultados de un trabajo en el que se combinó la ciclosporina A con interferón alfa. Se incluyeron 120 pacientes para tratarlos 24 semanas, 76 recibieron la dosis estándar de interferón alfa más 200 mg de ciclosporina A al día durante 4 semanas, después se les administró la misma dosis de interferón y se disminuyó la dosis de ciclosporina a 100 mg al día durante 20 semanas. En el grupo control se trataron 44 pacientes con la dosis estándar de interferón alfa durante 24 semanas. Los resultados demuestran que el 55% de los pacientes que recibieron la combinación tienen una respuesta viral sostenida frente al 32% de los que sólo recibieron interferón alfa. En el caso de la respuesta bioquímica sostenida estos porcentajes fueron de un 60% frente a un 39%. Es importante señalar que los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos. En conclusión, la combinación de ciclosporina A e interferón alfa es significativamente más efectiva que el interferón y es una opción de tratamiento interesante en aquellos pacientes no respondedores a interferón alfa y ribavirina.

Sobre la vacuna terapéutica frente al VCH también se presentó un trabajo en el que a 35 pacientes se les administraba un fragmento de la proteína E1 del VCH. La dosis era de 20 µg por vía subcutánea durante 24 semanas, y después de un descanso de 26 semanas se administraba otro ciclo de vacuna terapéutica durante 15 semanas. Con esto se consiguió una disminución significativa de las transaminasas, sin embargo la concentración del VCH-RNA en suero no se modificó por lo que se puede concluir que la vacuna terapéutica con la proteína E1 no tiene actividad antivírica.

En el congreso también se presentaron trabajos realizados con inhibidores directos del VCH. Por un lado los inhibidores de la proteasa NS3 del VCH, como son el BILN 2061 y el VX950, y por otro los inhibidores de la RNA polimerasa (NS5B) del VCH como el BC2125 y el BC2329.

En cuanto al BILN 2061 este año no se presentó nada nuevo respecto al estudio presentado el año pasado. En éste trataban a pacientes sólo dos días observando una caída del VCH-RNA que volvía a niveles basales al suspender la terapia. Entonces se planteaba la posible eficacia y tolerancia a largo plazo, pero hasta la fecha no se han realizado más estudios para poder conocer esto.

Se presentó un trabajo in vitro con el VX950 en el que se demostró que este inhibidor de la NS3 produce una disminución de la replicación del VCH. En un futuro hay que realizar estudios para conocer su eficacia y tolerancia en humanos y también para determinar la posible aparición de mutantes y resistencias como ocurre con el BILN 2061.

Respecto a las moléculas inhibidoras de la RNA polimerasa, las investigaciones están un poco más atrasadas. Con el BC2125 se realizaron estudios en cultivos celulares demostrando inhibición de la replicación del VCH a

concentraciones de 2-10 µg/ml. Al administrarle este compuesto a ratones TrimeravCH a dosis de 30,50,100 µg/kg/día por vía oral durante 8 días, se observó una disminución significativa de la replicación del RNA dosis dependiente, sin detectarse toxicidad.

El BC2329 en estudios en cultivos celulares induce también una inhibición del VCH-RNA sin producir citotoxicidad. Sin embargo, todavía no se dispone de resultados de los ensayos en ratones.

Por último, en el campo de la terapia génica, se presentaron estudios con sondas antisentido que son moléculas de RNA o DNA de cadena sencilla capaces de unirse específicamente a moléculas del RNA mensajero del virus impidiendo así la multiplicación viral. En el trabajo presentado trataban a pacientes con hepatitis crónica por virus C con ISIS 14803 por vía intravenosa, durante 12 semanas, observándose una disminución de la concentración del VCH-RNA pero asociada a un incremento de la cifra de transaminasas, alcanzando éstas niveles de hasta 1220 UI/l. Es decir, la toxicidad hepática es un problema importante por lo que no se puede considerar que el ISIS 14803 sea, por el momento, una opción a tener en cuenta en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C.

También se presentaron estudios con moléculas de RNA interferentes (siRNAs) que provocan una degradación del RNA del VCH. En un trabajo realizado en cultivos celulares han demostrado una inhibición del 80-90% de la replicación del VCH. También se presentó un estudio de transferencia de siRNAs a hepatocitos de ratón mediante una inyección subcutánea. Se demuestra la presencia de estas moléculas intactas en el hígado del ratón 96 horas después de la inyección. En un futuro hay que realizar estudios en chimpancés crónicamente infectados por VCH para valorar eficacia y toxicidad de estas moléculas siRNAs. ”

Tras finalizar la conferencia se realizó una rueda de ruegos y preguntas de los asistentes que lo estimaron oportuno, a las que respondieron amablemente el Dr. Carreño y la Dra. Pardo. Entre una de las preguntas surgió la siguiente, que nos parece bastante interesante. “¿Se puede recibir el tratamiento al tener 65 años o más?”. A lo que nuestros contertulios contestaron que NO existía ningún motivo por el cual no pudieran recibir el tratamiento.

Después de responder a todas las preguntas que fueron efectuadas se finaliza la conferencia a las 20:30 horas.