

El "*X International Symposium on Viral Hepatitis*" que preside el Dr. Vicente Carreño, está organizado por la Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales. En este Symposium, que se celebrará durante los días 23 y 24 de enero en el Hotel Meliá Castilla de Madrid, se van a presentar diversos trabajos importantes y novedosos, realizados en diferentes países de Europa y En Estados Unidos, en relación con los virus de la hepatitis

Virus B de la hepatitis

Se va a abordar el problema de la posible transmisión del virus B de la hepatitis de cirujanos a pacientes durante procedimientos quirúrgicos. Se sabe que durante las intervenciones de cirugía general, ginecología, ortopedia, cirugía cardíaca y traumatología, se producen heridas en, aproximadamente el 7% del personal quirúrgico. Podría existir exposición por parte del paciente a la sangre del personal quirúrgico infectada por virus B cuando un objeto afilado que haya herido al cirujano contacte con una herida abierta del paciente, y esto ocurre en el 32% de las heridas producidas en los cirujanos. El personal quirúrgico tiene un alto riesgo de producirse heridas cuando manipula agujas o instrumentos afilados (bisturí) en la cavidad corporal o en zonas anatómicas de difícil visibilidad. En el período de 1974 a 1999, se han publicado 20 casos de contagio. En el Reino Unido sólo se han registrado 7 casos desde 1993, mientras que en Holanda y en Alemania sólo se han producido 2 incidentes de transmisión de hepatitis B por parte del cirujano al paciente en los últimos 5 años. La transmisión depende de la cantidad de virus que haya circulante, siendo la posibilidad de transmitirlo mayor cuanto mayor sea la cantidad de ADN del virus B..

La vacuna frente al virus B ha disminuido drásticamente el número de nuevas infecciones por este virus. Sin embargo, se ha descrito que personas vacunadas pueden contraer hepatitis B porque se infectan con un virus B mutante que escapa a la vacuna. En otra conferencia se describirán todos los mutantes de escape a la vacuna que se han hallado hasta el momento (sobre todo en países asiáticos) y se hablará sobre las repercusiones epidemiológicas y clínicas de la infección por estos mutantes.

Se sabe que en la hepatitis crónica por virus B pueden encontrarse 2 grandes situaciones: portador asintomático de AgHBs (que apenas tiene lesión hepática y en teoría tiene un excelente pronóstico) o hepatitis crónica por virus B con aumento de transaminasas y lesión hepática agresiva. En un trabajo se ha estudiado a pacientes en las 2 situaciones durante una media de 10 años (rango de 5 a 25 años) para tratar de conocer la evolución natural. Según este estudio, se sabe que se puede producir el paso de portador sano de virus B a hepatitis crónica por virus B de forma espontánea. La posibilidad de que pasen a hepatitis crónica por virus B activa es de 27% a lo largo de 10 años. Sin embargo, no se sabe bien cómo predecir qué portadores sanos van a pasar a hepatitis crónica por virus B puesto que el nivel de transaminasas y la cantidad del ADN del virus B, según este estudio, no predecían la evolución.

Con respecto al papel del interferón pegilado en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B, se va a presentar un estudio en el que se trata a 124 pacientes con distintas dosis de interferón pegilado (de 90 a 270 µg) y se compara con la eficacia del interferón alfa recombinante. Se comprueba que el interferón pegilado es el doble de eficaz en comparación con el interferón convencional para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B (24% vs 12%).

El óxido nítrico es un gas que se produce en las enfermedades inflamatorias como son las hepatitis víricas, habiéndose comprobado que el nivel de este gas se asocia directamente con la intensidad del daño que se produce en el hígado. En un trabajo que se va a presentar se ha demostrado que tanto el virus B como el virus C de la hepatitis son capaces de provocar un aumento en la producción de este gas. Estos datos sugieren que inhibir la producción de óxido nítrico en el hígado mediante terapia génica u otro tipo de moléculas terapéuticas podría mejorar la lesión hepática en pacientes con hepatitis crónica por los virus B y C.

Virus C de la hepatitis

Los pacientes con hepatitis crónica por virus C pueden tener diversos grados de fibrosis en el hígado y esto marca el pronóstico de la enfermedad. El grado de fibrosis y evolución de la misma es muy variable entre los pacientes. Se sabe que la progresión de hepatitis crónica a cirrosis no depende de la carga viral (cantidad de ARN de virus C) ni del genotipo del virus C. Los factores que más se asocian a progresión de la fibrosis son mayor edad, ingesta de alcohol, coinfección con virus del SIDA o virus B, sobrecarga de hierro y situación de inmunosupresión (transplantes, enfermedades relacionadas, etc). Recientemente, también se ha comprobado que el depósito de grasa en hígado (esteatosis), la obesidad, la diabetes y la hiperlipemia (aumento de colesterol y triglicéridos) aumentan significativamente el riesgo de progresión de la fibrosis en la hepatitis C. Todavía no está claro si la hepatitis C leve sin fibrosis o con mínima fibrosis puede progresar a fibrosis avanzada y cirrosis a lo largo del tiempo. Este asunto es clínicamente muy relevante para tomar la decisión de tratar a pacientes con agentes antivirales ya que, hasta ahora, se pensaba que estos pacientes no debían ser tratados por su buen pronóstico. En un estudio se ha incluido a 106 pacientes con una hepatitis crónica leve seguidos durante un período de 7,6 años con biopsias de hígado secuenciales. Comprobaron que en 2/3 de los pacientes se produjo progresión a fibrosis y al menos, en un 30% de ellos esta progresión fue significativa alcanzando estadio de cirrosis. Las variables más frecuentemente asociadas con esta progresión fueron la edad, presencia de grasa en el hígado, la ingesta de alcohol y el nivel de transaminasas durante el seguimiento.

También se presentará un estudio de los factores que pueden predecir la respuesta a la terapia antiviral combinada de interferón pegilado y ribavirina en la hepatitis crónica por virus C. Los pacientes menores de 40 años y con un peso corporal inferior a 75 kg, responden mejor al tratamiento. También, los enfermos con un estadio de fibrosis leve responden mejor que los pacientes

con fibrosis o cirrosis. Por otra parte, los pacientes con genotipo 2 ó 3 de la hepatitis C y con baja concentración de ARN de virus C en sangre (inferior a 850.000 UI/ml) responden mejor que los pacientes infectados por otros genotipos (1). Por lo tanto, para conocer la respuesta a la terapia antiviral, con la determinación del genotipo podría ser suficiente ya que los pacientes con genotipo 2 ó 3 responden en un alto porcentaje a la terapia antiviral. Sin embargo en los países en los que predomina un genotipo, como por ejemplo en España el 1b, sí que se hace necesaria determinar la carga viral. El inconveniente es que los métodos para determinar la cantidad de virus de ARN de virus C que hay en sangre, pueden tener problemas de reproducibilidad. Una forma de solucionar esto es, determinar la cantidad de ARN de virus C que existe en el hígado puesto que es más exacto, pero esta técnica es muy especializada.

Se sabe que cuando el virus C de la hepatitis infecta a una persona produce una inflamación hepática aguda que se puede curar espontáneamente o pasar a hepatitis crónica por virus C de duración indefinida. En este Symposium se va a presentar la experiencia en el tratamiento de la hepatitis aguda por virus C, ya que el 50-84% de las hepatitis agudas por virus C evolucionan a enfermedad crónica y por lo tanto, es importante decidir el tratamiento a seguir. Existen 2 posibles modos de actuación. Uno es el tratar lo antes posible a los pacientes con hepatitis aguda por virus C y el otro es vigilancia y determinaciones analíticas para identificar qué pacientes van a evolucionar a enfermedad crónica y solamente tratar a aquellos en los que se dé esta circunstancia. En un estudio reciente publicado en el New England Journal of Medicine, se trató precozmente a 44 pacientes con hepatitis aguda C durante 24 semanas y se logró la curación en el 98% de los casos. El problema es que la mayoría de las hepatitis agudas C son asintomáticas y, sin embargo en este estudio sólo se incluyeron pacientes con síntomas, que pueden ser biológicamente diferentes. No se ha realizado todavía ningún estudio con el nuevo interferón pegilado para el tratamiento de la hepatitis aguda por virus C. Actualmente, la pregunta esencial es saber si es mejor la actitud de esperar y tratar selectivamente a los pacientes que van a progresar a hepatitis crónica o administrar inmediatamente terapia antiviral a todos. Se va a realizar un estudio multicéntrico en Europa a lo largo del 2003 comparando estas 2 estrategias.

Otros resultados que se van a presentar son del tratamiento con monoterapia de ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C. Recientemente se ha comprobado que el tratamiento de elección de la hepatitis crónica por virus C es la combinación de ribavirina e interferón. Sin embargo, hay pacientes en los que está contraindicado el uso del interferón alfa (aquellos con plaquetas o leucocitos bajos) o porque presenten trastornos psiquiátricos importantes. La ribavirina podría ser de utilidad en este tipo de pacientes porque aunque no elimine el virus C, aproximadamente en el 40% de casos puede disminuir las transaminasas y mejorar la enfermedad hepática.

Finalmente, se presentarán los últimos estudios con respecto a la combinación de interferón pegilado y ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C.

En cuanto a las vacunas frente al virus C de la hepatitis, se expondrán los avances en vacunas profilácticas (para evitar la infección por virus C de la hepatitis) y en las vacunas terapéuticas (para eliminar la infección crónica por virus C).

La vacuna profiláctica frente al virus C debe ser capaz de despertar defensas que reconozcan todos los tipos de virus C. La composición de la región hipervariable 1 (HVR1) del virus C es muy heterogénea entre los distintos virus, incluso en aquellos virus C aislados de un mismo paciente. En el Symposium se describirá la identificación de secuencias HVR1 de distintos virus C de la hepatitis frente a las que se han producido anticuerpos monoclonales capaces de neutralizar las diferentes variantes del virus C, lo que permitirá desarrollar una vacuna para prevenir la infección por este virus.

En otro trabajo se presentarán los resultados de la eficacia en ratones de una vacuna basada en partículas sintéticas formadas por las regiones core+E1+E2 del virus C de la hepatitis. Cuando estas partículas se inyectan en ratones inducen niveles altos de defensas que les protegen de la infección por virus C, lo que sugiere que podrían ser útiles como vacuna preventiva.

Para la eliminación del virus C de la hepatitis, es esencial la respuesta inmunológica frente a la región NS3 del virus. Además, la secuencia del gen NS3 está muy conservada entre distintos tipos de virus C, por lo que este gen es un buen candidato para una vacuna terapéutica. Sin embargo, como vacuna DNA curativa el gen NS3 despierta una cantidad limitada de defensas. En el Symposium se comunicarán datos que demuestran que cuando se añade el gen NS4A del virus C de la hepatitis al NS3, aumenta el nivel de expresión del gen NS3 por lo que se requieren dosis menores como vacuna DNA para producir defensas (respuesta de linfocitos T) frente al virus C en ratones. También se han estudiado las distintas vías de administración del gen terapéutico: envuelto en liposomas, mediante inyección de secuencias de virus DNA o RNA por diferentes vías, comprobando que la administración transdérmica de los genes NS3/4A (mediante pistola genética) es la más eficaz, despertando niveles altos de defensas. Por otra parte, se ha estudiado si aún se podía mejorar la eficacia de esta vacuna curativa, probando modificaciones en su composición. Se ha producido una forma mejorada de los genes NS3/4A (gen sintético mediante optimización de codones) y se ha comprobado su mayor eficacia al despertar más defensas y más temprano. Estos resultados forman parte del proyecto de investigación TheravacC financiado por la Comisión Europea para desarrollar una vacuna curativa destinada al tratamiento de enfermos de hepatitis C crónica, y en el que participan el Instituto Karolinska de Suecia, la Universidad de Gante (Bélgica) y la Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales (FEHV).

Uno de los principales problemas que presenta el estudio del virus C de la hepatitis es la falta de modelos animales o de cultivos de laboratorio en los que se multiplique el virus. En el congreso se van a presentar los resultados obtenidos en el desarrollo de moléculas sintéticas de ARN que son similares al material genético del virus C de la hepatitis. Estas moléculas sintéticas de ARN, una vez introducidas en células cultivadas en el laboratorio son capaces de

multiplicarse de forma similar a como lo hace el virus cuando infecta el hígado humano y constituye un modelo experimental muy útil para ensayar nuevos tratamientos.

En cuanto al carcinoma hepatocelular, aproximadamente cada año se diagnostican 1 millón de nuevos casos de cáncer de hígado en el mundo. Por ello, se expondrán las diferentes alternativas terapéuticas para el tratamiento del cáncer hepático. En los casos que presentan un tumor único, tras la extirpación quirúrgica del mismo se alcanza hasta un 70% de supervivencia a los 5 años. Con el trasplante hepático (en casos de un único nódulo menor de 5 cm o de 3 menores de 3 cm) se llega hasta un 75% de supervivencia a los 5 años. La ablación de tumores pequeños mediante inyecciones con etanol consigue entre 50-70% de supervivencia a los 5 años. .