

El pasado día 23 de noviembre tuvo lugar la VII Conferencia impartida en el Colegio Oficial de Enfermería de Madrid por el **Dr. Carreño** que, como viene siendo habitual en los últimos años, organiza la **Asociación Nacional para la Defensa y Ayuda de Afectados por la Hepatitis C**. En ella se comentaron los nuevos avances en el tratamiento de las hepatitis virales presentados en el Congreso de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado celebrado en Boston.

En primer lugar, se recordó la estructura del virus C de la hepatitis, señalando dos partes importantes del mismo: la proteasa (NS3) y la polimerasa (NS5). Los nuevos análogos con los que hoy se están realizando estudios van dirigidos a inhibir la actividad proteasa o la polimerasa.

En cuanto a los inhibidores de la proteasa, se presentó un trabajo con VX-950 (Telaprevir), demostrándose que el tratamiento combinado de este inhibidor y el interferón pegilado (Peg-IFN α) no impide que se desarrollen mutantes resistentes al tratamiento. También se realizó un estudio en el que se trataron 12 pacientes con hepatitis crónica C con VX-950 combinado con Peg-IFN α y ribavirina durante 28 días, a continuación se retiró el VX-950 y se continuó el tratamiento con Peg-IFN α y ribavirina hasta completar 24 semanas de tratamiento. El VX-950 se tolera bien pero aparecen mutaciones resistentes a la terapia en el 30% de los casos y además todos los pacientes permanecen con ARN-VCH positivo al final del periodo de tratamiento. Pero para poder concluir la utilidad de este análogo en el tratamiento para la hepatitis crónica C habría que realizar más estudios con mayor número de pacientes y quizás con dosis más altas o prolongando el tiempo de tratamiento. Otro inhibidor de la proteasa es el ITMN-19. Con éste únicamente se han realizado estudios in vitro, demostrando que su administración simultánea con Peg-IFN α tiene un efecto sinérgico y además, es más eficaz que la combinación de Peg-IFN α con el VX-950. En el futuro deben realizarse estudios en pacientes con hepatitis crónica C para probar su eficacia.

Respecto a los inhibidores de la polimerasa del virus C, recientemente se han realizado estudios con el HCV-796, el R1626 y con el NM283 o valopicitabina. El primero de ellos, el HCV-796, produce una disminución de la carga viral pero, el desarrollo de mutantes resistentes se observa hasta en el 50% de los casos, por lo que este análogo no puede administrarse sólo, hay que realizar estudios combinándolo con Peg-IFN α y ribavirina. El R1626 se utilizó en un ensayo con 35 pacientes diagnosticados de hepatitis crónica C, a los que se les administró una dosis de entre 500 y 4500 mg/12 h. durante 28 días. Se demostró una caída de la carga viral y del nivel de transaminasas respecto a los valores basales y aparecieron mutantes resistentes en el 8% de los pacientes. Por otro lado, sobre todo con la dosis más alta (4500 mg), aparecieron efectos secundarios importantes (diarrea, vómitos, disminución de leucocitos, plaquetas y hemoglobina). En un futuro hay que realizar estudios de

tratamiento combinado de este análogo con Peg-IFN α y ribavirina, para valorar su eficacia. La valopicitabina es un análogo ya utilizado en la hepatitis crónica C. Con los datos de los que hoy se dispone, se puede decir que hasta en un 83% de los pacientes tratados se observa ARN-VCH negativo, pero hay que esperar a tener más datos para tener conclusiones definitivas.

También se comentó la importancia del sistema inmunológico en la evolución de la hepatitis crónica C. En este sentido se ha realizado un trabajo con el CPG, un fármaco que aumenta las defensas. Se administró el CPG en combinación con Peg-IFN α y ribavirina a pacientes con hepatitis crónica C, comparándolos con otro grupo de pacientes que sólo recibieron Peg-IFN α y ribavirina. Después de 6 meses de tratamiento se observó una disminución del ARN-VCH en el 86% de los casos que recibían CPG frente al 60% de los que sólo fueron tratados con Peg-IFN α y ribavirina. La tolerancia a este fármaco fue buena y los resultados, aunque muy preliminares, son algo prometedores.

En relación con la vacuna terapéutica se presentó un estudio con GI-5005 (levadura con proteínas del virus C). Se inyectó subcutáneamente, 5 días en semana durante 29 días y se observó únicamente una escasa disminución de la carga viral en el 10% de los pacientes. Es decir que la efectividad es escasa y quizás habría que administrar dosis más altas para mejorar la eficacia.

El albuferón es la combinación de albúmina e interferón- α , consiguiendo así prolongar la vida media del interferón y hacer que sea suficiente administrarlo dos veces al mes. En un estudio se trató con albuferón y ribavirina a 115 pacientes y se obtuvo una respuesta mantenida en el 20% de los casos. Se puede concluir que el albuferón puede ser útil en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica C no respondedores a un tratamiento previo con Peg-IFN α y ribavirina aunque habría que aumentar el porcentaje de respuesta. En un futuro podría ser interesante asociarlo con los nuevos inhibidores.

Un antiviral nuevo es la taribavirina, que es una ribavirina modificada que produce menos anemia. Se trataron 970 pacientes con hepatitis crónica C con distintas dosis de este fármaco. Después de 12 meses de terapia la dosis más efectiva fue la de más de 18 mg/kg con la que se obtuvo una respuesta completa en el 52% de los pacientes, sin observarse anemia. En un futuro podría sustituir a la ribavirina y asociarse al Peg-IFN α .

En el tratamiento de la hepatitis crónica C se está estudiando la posible eficacia del IDN 6550, inhibidor de las pancaspasas que disminuye la inflamación y la fibrosis del hígado in vitro. Cuando se administró el IDN 6550 a pacientes, en el 28% de ellos se normalizaron las transaminasas, demostrando un efecto antiinflamatorio que puede ser útil en la hepatitis crónica C. En un futuro hay que realizar estudios a largo plazo y comparar este fármaco con otros agentes como el ác. ursodeoxicólico y la vitamina E.

El tratamiento con Peg-IFN α se sabe que puede inducir una disminución de la cifra de plaquetas y esto hace que, pacientes que tengan las plaquetas bajas no puedan recibir tratamiento. Se realizó un estudio para evaluar si la administración de la trombopoyetina oral (eltrombopag) durante 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Peg-IFN α y ribavirina es útil en pacientes con cifras de plaquetas bajas (20.000-70.000). Se observó que, después de la administración de eltrombopag, la cifra de plaquetas aumentaba hasta 100.000 y se mantenía así a lo largo de las 12 semanas del tratamiento con Peg-IFN α y ribavirina, sin añadir ningún efecto secundario. Es decir el eltrombopag es útil en pacientes con plaquetas bajas para poder administrarles el tratamiento con Peg-IFN α y ribavirina.

También se valoró el efecto del G-CSF, factor que estimula los leucocitos, como antiinflamatorio en pacientes con hepatitis crónica C sin respuesta al tratamiento con Peg-IFN α y ribavirina. Con este fármaco, hace ya más de 10 años, en la Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales (FEHV) se realizó un estudio demostrando que su administración en pacientes con hepatitis crónica C disminuye los niveles de transaminasas. También, en otro estudio se ha demostrado que induce una importante mejoría de la evolución clínica de la enfermedad y se debe valorar su utilidad en el tratamiento de la hepatitis C.

Respecto a la influencia de la edad en la respuesta al tratamiento antiviral en la hepatitis crónica C, recientemente se realizó un estudio en el que se incluyeron 4908 pacientes tratados con Peg-IFN α y ribavirina durante 1 año. Se dividieron en grupos por edad: 18-25 años, 26-35 años, 36-45 años, 46-55 años, 56-65 años y mayores de 65 años. La respuesta completa obtenida en personas mayores de 46 años es similar a la que consiguen los pacientes más jóvenes, es decir que la edad no es un factor que influya negativamente en el éxito del tratamiento antiviral.

Recientemente en la FEHV se realizó un estudio para tratar de desarrollar un método sensible para la detección del ARN-VCH en pacientes con infección oculta por virus C, ya que en ellos se plantea la hipótesis de que presentan una cantidad mínima de ARN-VCH en suero no detectable con las técnicas rutinarias de diagnóstico. Para ello se realizó una ultracentrifugación del suero y después la técnica habitual de PCR. Los resultados demostraron que el 58% de estos pacientes con infección oculta por virus C, resultaron tener positivo en suero el ARN-VCH con la nueva técnica (8 veces más sensible que las habituales). Esto es de gran utilidad en el diagnóstico no sólo de la infección oculta sino también en el seguimiento clínico de pacientes respondedores para confirmar la curación.

Respecto al tratamiento de la hepatitis B se presentaron los nuevos avances de los que se deduce que el fármaco de primera elección en pacientes nuevos con hepatitis crónica B AgHBe positivo o antiHBe positivo es el Peg-IFN α durante 48 semanas, ya que consigue un porcentaje de respuesta

mantenida mayor que con los análogos de nucleósidos y además no induce el desarrollo de mutantes resistentes.

La lamivudina es un análogo con uso limitado ya que, si se suspende el tratamiento, se produce una reactivación viral y si se mantiene la terapia a largo plazo la posibilidad de aparición de mutantes resistentes es muy alta, alcanzando el 65% a los 5 años. Con el adefovir ocurre lo mismo, la eficacia antiviral a largo plazo es buena pero la frecuente aparición de mutantes resistentes (30% a los 5 años) limita su uso.

El entecavir es un nuevo análogo que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la hepatitis crónica B y que pronto estará comercializado en Europa. Dosis de 0.5 mg al día de entecavir durante 3 años han conseguido una respuesta completa en el 85% de los casos tratados, sin efectos secundarios y sin detectarse aparición de mutantes resistentes. Por esto, este análogo será el tratamiento de primera elección cuando exista alguna contraindicación para administrar el Peg-IFN α , tanto en pacientes AgHBe positivo como en pacientes con antiHBe positivo.

Otros nuevos análogos como la telbivudina y la emtricitabina tienen un efecto antiviral favorable pero provocan el desarrollo de mutantes que hacen que no puedan ser considerados útiles, en general, en el tratamiento de la hepatitis crónica B. Respecto a la clevidina se realizó un estudio de tratamiento en 98 pacientes con dosis de 30-50 mg al día durante 12 semanas. La respuesta completa (ADN-VBH negativo y transaminasas normales) se observó en alrededor del 50% de los pacientes tratados pero no se han estudiado la aparición de mutantes por lo que hay que hacer estudios futuros para valorar este riesgo.

Otro trabajo presentado incluía pacientes que desarrollaron mutantes resistentes a la lamivudina y/o adefovir. A ellos se les administró tenofovir a una dosis de 300 mg al día durante 1-5 años. Se consiguió negativizar el ADN-VBH en el 98% de los pacientes, observándose una buena tolerancia sin aparición de mutantes resistentes. Teniendo en cuenta esto, en un futuro se deberían de realizar estudios con tenofovir incluyendo un mayor número de pacientes para poder tener conclusiones definitivas.

En conclusión, el tratamiento de elección de la hepatitis crónica B, tanto AgHBe positivo como antiHBe positivo, es el Peg-IFN α . Si existen contraindicaciones para administrar este fármaco se debe usar el entecavir. En los casos en los que se detecten mutantes resistentes a la lamivudina y no haya respuesta al adefovir el tratamiento de rescate es el tenofovir.