

Nuevos Antivirales contra el VHC y Farmacorresistencia

Alan Franciscus, Redactor jefe
Lucinda Porter, Enfermera titulada

Los investigadores están estudiando nuevos fármacos antivirales para tratar la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Algunos de estos medicamentos se denominan antivirales *directos* porque atacan específicamente al VHC. Sin embargo, a diferencia de los medicamentos existentes contra el VHC, los antivirales directos conllevan el potencial de ocasionar farmacorresistencia. Este artículo se centrará en los fundamentos de la multiplicación del VHC y la farmacorresistencia.

PUNTOS BÁSICOS

Los virus son como los conejos; lo que mejor hacen es multiplicarse. El término para este concepto es *replicación vírica*. Sin embargo, un virus no puede sobrevivir por sí mismo. Solamente puede vivir dentro de otra célula viva, que se conoce como *célula anfitriona*. Los virus utilizan distintos componentes del material genético de la célula anfitriona para reproducirse. Sobreviven gracias a su capacidad de adaptarse y cambiar cuando se ven atacados por el sistema inmunológico. Incluso cuando son atacados, tratan de reproducirse. En su prisa por escapar, los virus pueden hacer una copia defectuosa de sí mismos, con una constitución genética

ligeramente alterada. El proceso de cambio produce una variante del virus que se conoce como *mutación o cuasiespecie*.

El VHC actúa del siguiente modo: cuando una persona se infecta, el sistema inmunitario reconoce que ha entrado un invasor indeseado (VHC) en el organismo. El sistema inmunitario alerta al organismo para que destruya al VHC. Aun así, el VHC se apresura para escapar y hace una copia defectuosa de sí mismo, lo que deja desconcertado al sistema inmunológico. Las defensas del organismo siguen buscando al invasor inicial, sin detectar a los virus que son un poco distintos. Entonces el VHC puede multiplicarse con más rapidez. Por fin, el sistema inmunitario detecta las copias defectuosas del virus y empieza a buscarlas. Con las prisas, el VHC vuelve a mutarse. Este proceso puede repetirse en ciclos de muchas mutaciones.

Un modo de entender este mecanismo es la teoría darwiniana de la evolución y la supervivencia de los más aptos. En la naturaleza sobreviven los fuertes. Los débiles mueren, y si mueren antes de reproducirse, su material genético desaparece con ellos. De este modo, es más probable que se transmita el material genético más fuerte. La evolución



EN ESTE NÚMERO

Consejos de salud:
Vida sana con la serie de VHC - 4ª parte
Cómo subirse a la balanza del adelgazamiento eficaz3

DDW 2006:
Temas más destacados de la conferencia - 2ª parte4

LVariación genética y hepatitis C.....8

es aplicable a las plantas, los animales y los microorganismos.

LAS TERAPIAS ACTUALES

El tratamiento de referencia para tratar la hepatitis C es la politerapia de interferón pegilado más ribavirina. No se comprende del todo cómo funciona el interferón pegilado. Lo que se sabe es lo siguiente: 1) el interferón potencia la capacidad del sistema inmunitario para destruir un virus, y 2) protege a las células no infectadas. El interferón sirve para tratar una gran variedad de enfermedades aparte de la hepatitis C.

Además, tampoco comprendemos el mecanismo de acción de la ribavirina contra el VHC, pero cuando se utiliza con interferón, parece interferir en la capacidad de replicación del virus. La ribavirina por sí sola no es eficaz contra la hepatitis C. Cuando se combina con interfe-

sigue en la pág 2

ANTIVIRALES

viene de la pág 1

rón, se produce un efecto sinérgico, que elimina el VHC en cerca de la mitad de las personas tratadas. *Sinergia* significa que el total combinado es más potente que la suma de las partes por separado.

Con el interferón y la ribavirina no aparece farmacoresistencia porque estos medicamentos no atacan directamente a las enzimas que se utilizan en el proceso de multiplicación del virus. Gracias a ello, puede modificarse la duración del tratamiento y ajustarse la terapia a las necesidades de cada paciente. También es posible repetir el tratamiento con los mismos fármacos. Ese es el motivo por el que los pacientes pueden interrumpir o detener el tratamiento sin miedo a la farmacoresistencia.

EL PROCESO DE MULTIPLICACIÓN DEL VHC Y LOS ANTIVIRALES DIRECTOS

El VHC es un virus con una sola hebra de ARN perteneciente a la familia de los *flavivirus* y con una velocidad de renovación muy alta. El VHC se introduce en el cuerpo y ataca al hígado, que es el lugar principal donde se multiplica. Allí se acopla al recubrimiento exterior de una célula del hígado, o *hepatocito*, y se introduce en la misma. Una vez dentro de la célula, el VHC libera su material genético y se apropia de los procesos internos de la célula.

Ahora que el VHC domina la situación, se une a varios *puntos ribosómicos* que están dentro de la célula. Un ribosoma es como un taller de imprenta. Si la copia original de un documento contiene un error, todas las copias impresas tendrán el mismo error. Esto se conoce como *traducción*. Se están desarrollando fármacos para interferir en este

proceso, pero hasta ahora no se ha logrado ninguno que sea eficaz para detener el proceso de traducción.

Para el siguiente paso necesita una enzima llamada *proteasa*. El material genético del VHC utiliza la proteasa para ‘cortar’ el material genético en piezas más pequeñas antes de continuar con el proceso de replicación vírica. Si este proceso se interrumpe, el virus no puede hacer copias de sí mismo. Los inhibidores de la proteasa son candidatos muy prometedores en el desarrollo de fármacos contra el VHC. Los dos fármacos más alentadores son el VX-950 y el SCH 503034.

Otros materiales de los que dependen los virus para multiplicarse son las enzimas de *polimerasa*. El VHC no puede reproducirse sin estas enzimas. Los inhibidores de la polimerasa son medicamentos que sirven para interrumpir este proceso. El inhibidor de la polimerasa que más ha avanzado en su desarrollo es el NM 283.

La multiplicación vírica necesita otra enzima, la *helicasa*, para completar el proceso. En la actualidad no se están desarrollando inhibidores de la helicasa del VHC. La mayoría de los expertos creen que será difícil, e incluso imposible, elaborarlos.

LA RESISTENCIA Y LOS ANTIVIRALES DIRECTOS

Los nuevos antivirales directos funcionan inhibiendo la entrada del virus o bien inhibiendo a las distintas enzimas durante uno de los pasos de la replicación vírica. Los medicamentos que parecen más prometedores son los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la polimerasa del VHC. Durante el ciclo normal del VHC, el sistema inmunológico ejerce presión sobre los virus que se están reproduciendo. Esta presión provoca mutaciones en los virus que eluden el ataque del

sistema inmunitario.

De forma similar, los fármacos que tratan la hepatitis C ejercerán presión sobre el virus para que cambien y se muten en su intento por sobrevivir. Por este motivo, se cree que casi todos los antivirales directos producirán mutaciones farmacoresistentes, en especial si se toman durante mucho tiempo. Esto a su vez puede hacer que los nuevos medicamentos dejen de ser eficaces para tratar las nuevas mutaciones víricas.

La farmacoresistencia es inevitable. No obstante, los científicos están buscando la forma de prevenir o superar la farmacoresistencia. Por ejemplo, es posible que logren identificarse las mutaciones farmacoresistentes en las primeras etapas del proceso, incluso en la fase de desarrollo en el laboratorio.

CÓMO PREVENIR Y REDUCIR LA FARMACORESISTENCIA

La reducción o prevención de la farmacoresistencia depende de varios factores. Algunos de ellos son:

- **Erradicación del VHC:** A diferencia del VIH y del VHB, el virus de la hepatitis C no se integra en la célula anfitriona. Ese es el motivo por el que hemos podido erradicar el VHC del organismo con los fármacos actuales, el interferón pegilado y la ribavirina. Además, el VHC es un virus de ARN. Puesto que no se integra en el ADN de la célula anfitriona, será más fácil eliminarlo sin riesgo de que aparezcan mutaciones víricas.

- **Combinación de antivirales directos e indirectos:** Los antivirales directos podrían administrarse durante ciclos terapéuticos más cortos, reduciendo así la posibilidad de farmacoresistencia. Si se utili-

sigue en la pág 7

Consejos de salud:

Serie de vida sana con el VHC 4ª Parte:

Cómo subirse a la balanza del adelgazamiento eficaz



Lucinda Porter, Enfermera titulada

La columna del mes pasado en esta sección de *Consejos de Salud* se centró en la importancia de mantener un peso saludable, en especial si se padece una enfermedad hepática. El artículo de este mes abordará la mejor forma de perder peso. Ofreceremos sugerencias concretas para hacer cambios pequeños pero que pueden dar un gran resultado. Elimine la palabra *dieta* de su vocabulario. Evite las privaciones. Es posible adelgazar y disfrutar de la vida al mismo tiempo.

Aunque no tiene que ser una tortura, perder peso sí exige planificación y compromiso. Tiene más probabilidades de conseguirlo si diseña un plan. “No trazar un plan es trazar un buen plan para fracasar”, señala la Dra. Pamela Peeke, Profesora Ayudante Clínica de Medicina en la Universidad de la Escuela Médica de Maryland. Para algunos resulta más fácil cumplir su compromiso si tienen un plan preparado. El hambre y la tentación son más difíciles de resistir cuando no existe un plan decidido.

Los programas de adelgazamiento más eficaces promueven una dieta pobre en grasas y reducida en calorías junto con ejercicio y cambios en los hábitos de alimentación. Pida a su médico que le recomiende un programa de adelgazamiento y ejercicio. Puede que usted tenga algunos problemas de salud específicos que requieran control médico en el proceso de cambiar sus hábitos de alimentación y actividad.

El “truco” para perder peso es sencillo: quemar más calorías de las que se ingieren. Es importante saber cuánto debe comer y cuánto ejercicio debe hacer. Algunos planes cuentan calorías, mientras que otros usan puntos u otros métodos. Es necesario consumir unas 3.500 calorías para engordar medio kilo (una libra). Si se quiere perder medio kilo, necesita reducir la cantidad de calorías que consume o quemar más calorías, o ambas cosas a la vez. A no ser que uno sea un atleta de elite, es difícil quemar tantas calorías. Por eso el mejor método es comer menos y moverse más.

Por ejemplo, si necesita 2.000 calorías al día para

mantener su peso actual, reduciendo el consumo de calorías a 1.500 por día logrará perder medio kilo en siete días. Dicho de otro modo, 500 calorías diarias por siete días equivalen a 3.500 calorías, que es la cantidad que consumió para engordar ese medio kilo. Si en la misma semana aumenta el nivel de ejercicio quemando 200 calorías al día, entonces su pérdida neta será de 700 calorías al día. Así conseguirá perder ese medio kilo en cinco días, en lugar de tardar siete.

Personalmente, prefiero el método de tomármelo con calma y constancia. Si necesito adelgazar, reduciré el consumo de calorías en 200-300 por día y aumentaré mi actividad física. Eso no da resultados rápidos, pero funciona. Yo me adapto mejor a los cambios pequeños, y es más fácil convertirlos en un hábito permanente. A otras personas les van mejor los cambios más drásticos, por lo que puede ser útil identificar su estilo personal ante los cambios.

Dos componentes importantes del adelgazamiento son **qué** come y **cuánto**. Por ejemplo, un sandwich de pescado en McDonald tiene 410 calorías. Una hamburguesa normal tiene 260 calorías. Eso supone una diferencia de 150 calorías. Si usted come todos los días en un McDonald’s, en teoría puede perder medio kilo en menos de un mes simplemente escogiendo la hamburguesa con menos calorías. La ración grande de papas fritas contiene 520 calorías, mientras que la pequeña tiene 230 calorías. Si tomamos otra vez el ejemplo de que va todos los días al McDonald’s, en doce días puede librarse de otro medio kilo si pide la ración pequeña de papas.

Como puede suponer, seguir una dieta habitual en el McDonald’s no es nada saludable. La comida rápida puede ser rica en grasas y sodio, y además pobre en fibras. Por suerte, muchos restaurantes de comida rápida ofrecen ensaladas y otras opciones saludables. Lo importante es saber lo que se come y controlar la

sigue en la pág 10

DDW 2006: Temas más destacados de la conferencia – 2ª parte



Alan Franciscus, Redactor jefe

Este artículo se centrará en la información sobre la politerapia de Pegasys y Peg-Intron presentada en la Conferencia sobre Enfermedades Gastrointestinales (DDW) de 2006

EL COSTO-UTILIDAD DE PEGASYS/RIBAVIRINA

Una de las preocupaciones del tratamiento de los pacientes con hepatitis C leve (con poca o ninguna progresión de la enfermedad) es si el precio de la terapia compensa el gasto de dinero en el futuro para tratar las complicaciones de la enfermedad.

H.B. El-Serag y cols. pusieron a prueba la rentabilidad, o, como se conoce en los estudios sobre gasto sanitario, el “costo-utilidad” de la politerapia de Pegasys más ribavirina en una ponencia titulada “Cost-effectiveness of first-line peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in patients with mild chronic hepatitis C (CHC) in the US” (resumen T1805).

Se analizó la información de dos estudios aleatorizados multinacionales en fase III con 328 portadores del genotipo 1 del VHC. De los 328 pacientes con el genotipo 1, se observó que 241 de ellos no tenían fibrosis ni fibrosis portal según la clasificación Knodell, y se situaron en las etapas F0, F1 o F2 según la clasificación del sistema METAVIR. Todos los pacientes fueron tratados

con peginterferón alfa-2a (40KD) 180 µg/semana más ribavirina 1.000/1.200 mg/día durante 48 semanas. La tasa de RVS en este grupo de pacientes con el genotipo 1 fue del 56%.

Se utilizó el modelo Markov sobre la evolución natural de la hepatitis C crónica para valorar el costo-utilidad del tratamiento con Pegasys/ribavirina frente a no administrar tratamiento a portadores del genotipo 1 con hepatitis C crónica leve. De acuerdo con este complejo modelo, se halló que el gasto incremental por años de vida ajustados por calidad (QALY) es de \$3.396.

Los autores concluyeron que “si se compara con el método de no administrar tratamiento, la terapia de peginterferón alfa-2a (40KD) (PEGASYS) más ribavirina (COPEGUS) es una estrategia rentable en adultos portadores del genotipo 1 con hepatitis C crónica leve en los EE.UU.”. Además, los autores conjeturaron que el ahorro en gastos con toda probabilidad “resultado de una reducción en la incidencia de complicaciones futuras, tales como cirrosis, carcinomas hepatocelulares y trasplantes hepáticos, y del aumento de la esperanza y la calidad de vida”. Por último, se sugirió que debería reevaluarse la práctica de tratar únicamente los casos de daños hepáticos moderados o graves.

PEGASYS EN PACIENTES JAPONESES

“High response rates with peginterferon alfa-2a (40kd) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in treatment-naïve Japanese chronic hepatitis C patients: a randomized, double-blind, multicenter, phase III trial”, estudio de T. Sakai y cols. (resumen T1811). Este ensayo clínico con portadores del genotipo 1 del VHC se expuso en una presentación con carteles. 200 pacientes sin experiencia terapéutica previa portadores del genotipo 1b y procedentes de 43 centros japoneses fueron divididos en 2 grupos para recibir interferón pegilado alfa-2a (PEGASYS) (40KD) 180 µg/semana con ribavirina 600-1.000 mg/día o bien interferón pegilado alfa-2a (PEGASYS) (40KD) 180 µg/semana más placebo durante 48 semanas. Las características de los pacientes eran similares en ambos grupos: el 62% eran hombres y la edad media era de 50,6-52 años. La edad de este grupo de población era más avanzada que en la población estadounidense con hepatitis C, y el peso más bajo.

Los autores hallaron que en el grupo que recibió Pegasys/ribavirina la RVS fue del 61%, frente al 26% en el grupo que siguió la monoterapia. Los efectos secundarios fueron en general leves y del mismo tipo que los observados en estudios anteriores. El estándar habitual para pronosticar la RVS en los sujetos que tienen una respuesta virológica inicial (RVI: ARN del VHC indetectable o con un descenso de dos logocopias) fue diferente en la población japonesa que en los estudios realizados hasta entonces. De los 24 pacientes que no lograron una RVI, 4 (el 17%) alcanzaron la RVS posteriormente. En consecuencia, los autores recomendaron

sigue en la pág 5

DDW

viene de la pág 4

no interrumpir el tratamiento en los pacientes japoneses antes de la semana 24.

En otro estudio japonés “High response rates with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in Japanese non-responders or relapsers to conventional interferon” (resumen T1824), N. Izumi y cols. presentaron las tasas de RVS en este grupo de pacientes difíciles de tratar.

Los adultos con experiencia terapéutica previa (sin respuesta (40%) y con recaídas (60%)) con hepatitis C crónica fueron tratados con peginterferón alfa-2a (40KD) 180 µg/semana más ribavirina 600/1.000 mg/día durante 48 semanas. Se definió a los pacientes sin respuesta como aquéllos que se habían tratado anteriormente y no hubieran logrado tener el ARN del VHC negativo durante el tratamiento, y a los pacientes con recaídas como aquéllos que habían logrado una carga viral negativa pero que hubieran vuelto a tenerla detectable posteriormente. La edad media era de 52 años, el 74% eran hombres y el peso corporal medio de 67 kg. El 84% tenía el genotipo 1b y el 16% otro genotipo.

La tasa de RVS para el grupo sin respuesta previa fue el 48% y la del grupo con recaídas fue del 58%. Los efectos secundarios fueron los que se esperan del tratamiento y en general leves. el 16% de los sujetos abandonaron la terapia por la aparición de efectos secundarios o de anomalías en las analíticas. El único factor que aumentó la probabilidad de lograr una RVS fue tener menos años.

Los autores concluyeron que “El tratamiento de peginterferón alfa-2a (40KD) (PEGASYS) más ribavirina

(COPEGUS) está asociado a una tasa de respuesta relativamente más alta en pacientes japoneses con hepatitis C crónica que no han respondido a la monoterapia de interferón convencional o han experimentado recaídas posteriores”. Teniendo en cuenta la elevada tasa de respuesta al tratamiento en los pacientes japoneses sin experiencia terapéutica, sin respuesta previa y con recaídas posteriores, sería interesante estudiar por qué los sujetos de Japón tienen una tasa de respuesta mucho más elevada que los pacientes de otros países.

CONSUMIDORES DE DROGAS Y TRATAMIENTO CONTRA EL VHC

Otra presentación con carteles expuesta en la DDW repasó los expedientes de 9.414 sujetos con el VHC procedentes de más de 500 centros alemanes para evaluar el resultado del tratamiento con peginterferón alfa-2a (40KD) (PEGASYS) más ribavirina (COPEGUS) entre consumidores de drogas frente a los pacientes que no toman drogas. En el análisis “Treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin in patients with or without drug use” (resumen T1815), presentado por E. Zehnter y cols. se incluyó a 635 pacientes que abusaban de las drogas o el alcohol (AD), o el 28,6%, de entre 2.217 sujetos, y a 3.366 sujetos, o el 46,7%, que no abusaban del alcohol ni las drogas (NAD) de entre 7.197 participantes. El desglose de pacientes tratados con Pegasys/ribavirina fue de 142 sujetos que abusaban del alcohol, 551 que abusaban de las drogas y 176 pacientes que seguían una terapia de mantenimiento con opioides. La edad media era de 36,1 años (AD) frente a 42,8 años (NAD), la proporción de hombres era del 75,7% (AD) frente al 59,2% (NAD), la duración media de la in-

fección era de 8,4 años (DU) frente a 12,0 años (NAD). La mayoría de los pacientes carecían de experiencia terapéutica previa: el 89,6% (AD) frente al 84,1% (NAD). La distribución de los genotipos fue la siguiente: genotipo 1, el 49,6% de los AD frente al 61,5% de los NAD; genotipos 2/3, el 47,1% de los AD y el 35,1% de los NAD; genotipos 4, 5 y 6, el 3,3% de los AD y el 3,4% de los NAD.

Según los datos disponibles, 153 de entre 208 AD (73,6%) y 645 de entre 967 NAD (66,7%) lograron una RVS. Por desgracia, se aunó en un solo grupo a los pacientes en terapia de mantenimiento con opioides y a los consumidores de drogas, por lo que no es posible desglosar los porcentajes entre ambos subgrupos. Se advirtió de que la tasa de RVS más elevada entre los AD podría atribuirse a las características de este grupo: más jóvenes, con un IMC más bajo y con un porcentaje más alto de genotipos 2 y 3. Las tasas de abandono fueron más elevadas en el grupo AD que en el NAD por todo tipo de razones, tales como ausencia de respuesta virológica, baja tolerabilidad, falta de cumplimiento terapéutico, ausencia para las consultas de seguimiento y motivos personales, que según los autores plantean un problema especial y debe abordarse con asesoramiento psicológico durante el tratamiento.

PEG-INTRON

En la AASLD de 2006 se presentaron resultados del estudio **WIN-R** (Weight-Based Dosing of PEG-INTRON and **REBETOL**, es decir, administración de dosis de Peg-Intron y Rebetol en función del peso corporal) que hallaron que las dosis de ribavirina en función del peso corporal junto con peginterferón

sigue en la pág 6

DDW

viene de la pág 5

alfa-2b (Peg-Intron) lograron unas tasas más altas de RVS y una tasa más baja de recidivas que la politerapia de Peg-Intron con una dosis fija de ribavirina. El estudio mostró además que en los pacientes con los genotipos 2 ó 3 el tratamiento de 24 semanas fue tan eficaz como el de 48 semanas.

Por otro lado, el estudio WIN-R ofreció datos sobre la influencia de la fibrosis y del ARN del VHC (carga viral) sobre el resultado del tratamiento.

Se sabe que la fibrosis y la cirrosis repercuten negativamente en el resultado de la terapia. Se presentó el análisis de un subgrupo, "The effect of liver fibrosis and cirrhosis on SVR in 4913 patients with hepatitis C: Results from the Win-R trial (resumen 655), realizado por Afdhal y cols. Este estudio evaluó a 4.913 pacientes que recibieron Peg-Intron junto con ribavirina en función de las dosis o bien en dosis fijas. El grado de fibrosis se determinó mediante biopsias obtenidas antes de 3 años de la aleatorización y conforme a la clasificación METAVIR utilizada por anamopatólogos locales. Únicamente se incluyó en el análisis a los pacientes con un peso > 65kg - 4.223 sujetos. El efecto de cada etapa de fibrosis sobre la RVS se determinó mediante regresión logística para todos los pacientes (4.913 sujetos) sin tener en cuenta el grupo de tratamiento al que pertenecieran.

Se halló que no hubo diferencias en las tasas de RVS entre las dosis en función del peso y las dosis fijas para los pacientes con un grado de fibrosis entre 0 y 2. Lo que sí se observó fue un aumento considerable de las tasas de RVS en las etapas 3 y 4 de fibrosis entre el grupo con

Distribución del grado de fibrosis

Etapa de fibrosis	Cantidad de pacientes
0	654
1	1460
2	1324
3	975
4	500

ribavirina en función del peso (RVS del 43%) y el grupo con dosis fijas (RVS del 37%). En el conjunto de los pacientes, la regresión logística no reveló diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de RVS entre la etapa 0 (44%), la etapa 1 (46%), la etapa 2 (44%) y la etapa 3 (44%), pero sí en la etapa 4, donde solamente el 34% de los pacientes lograron una RVS.

Los autores comentaron que es importante administrar dosis en función del peso corporal para mejorar la tasa de RVS en los pacientes que están en las etapas más avanzadas de la enfermedad, y concluyeron que "de forma global, la cirrosis es el único factor pronóstico negativo de RVS cuando se evalúa la etapa de fibrosis concreta y la RVS".

Por lo que se refiere al análisis de la influencia de la carga viral sobre el resultado del tratamiento, se presentó una ponencia titulada "Stratification of viral load in patients with genotype 1 HCV: Impact on sustained virologic response in the WIN-R trial" (T1806), de I.M. Jacobson y cols.

En este análisis, se incluyó a un total de 2.706 pacientes de entre 3.018 sujetos con el genotipo 1; no había datos sobre 312 pacientes, por lo que se les excluyó del análisis. La edad media era de 46 años, y el peso medio de 84,3 kg. Los pacientes fueron tratados con Peg-Intron junto con ribavirina en función del peso (800-1.400 mg/día) o en dosis fijas (800 mg/día). La carga viral elevada se definió como un ARN

del VHC > 2.000.000 de copias; la carga viral baja como < 2.000.000 de copias.

Como se esperaba, se observaron unas tasas de RVS más elevadas en los portadores del genotipo 1 con dosis en función del peso corporal que en los que recibieron la dosis fija (el 34% frente al 29%). En el desglose de porcentajes por carga viral, para *las cargas virales altas*, la RVS fue del 32% en el grupo con dosis en función del peso frente al 27% entre los sujetos con dosis fijas; para *las cargas virales bajas*, la RVS fue del 39% en el grupo con dosis en función del peso frente al 34% en el grupo con dosis fijas. Sorprendentemente, el estudio no halló que los aumentos incrementales en la carga viral se correlacionaran necesariamente con tasas de respuesta más bajas entre los pacientes con cargas virales por encima de 2.000.000 copias.

Los autores concluyeron que entre los portadores del genotipo 1 con una carga viral alta, las tasas de RVS fueron significativamente más elevadas en el grupo con dosis en función del peso corporal. Además, los autores recomendaron estudios adicionales para definir más claramente el límite entre las cargas virales altas y bajas.

Existen datos sobre el efecto del tabaco y la progresión de la enfermedad por el VHC que muestran más inflamación y fibrosis en los pacientes con el VHC que fuman ci-

sigue en la pág 7

DDW

viene de la pág 6

garrillos. Pero hasta ahora no se había realizado ninguna investigación para averiguar si el tabaco influye en el resultado del tratamiento.

Como parte de la información derivada del estudio WIN-R, se presentó otro subanálisis titulado “The influence of cigarette smoking on response to treatment with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C,” realizado por M.P. Pauly y cols. Durante el proceso de admisión de participantes en el WIN-R, se registró en las tablas si el paciente era fumador (F) o no fumador (NF). Se obtuvieron datos sobre el hábito de fumar en 2.865 sujetos de entre los 4.223 participantes. (67,8%). Las características de los pacientes eran similares en ambos grupos, salvo por el hecho de que había más sujetos fumadores que no fumadores entre los pacientes con fibrosis F3-F4 (el 34% frente al 14%). En el grupo de fumadores, no se registró la cantidad de cigarrillos diarios. El análisis halló que no hubo diferencias en cuanto al resultado del tratamiento entre los fumadores y los no fumadores en pacientes con el genotipo 1, independientemente de la dosis que hubieran recibido. Sin embargo, sí se apreció una diferencia significativa en los pacientes con los genotipos 2/3: dosis fijas (el 62% (NF) frente al 51% (F)); Dosis en función del peso (el 66% (NF) frente al 57% (F)).

La 3º parte de la información sobre la conferencia DDW se centrará en los resultados de las terapias con plantas medicinales y en más datos interesantes sobre la respuesta al tratamiento contra el VHC, el control de los efectos secundarios y las estadísticas epidemiológicas.



ANTIVIRALES

viene de la pág 2

zan junto con antivirales directos como el peginterferón y la ribavirina, el riesgo de resistencia también descende. Por ejemplo, podría ampliarse la duración del tratamiento con peginterferón y ribavirina después de haber dejado el antiviral directo. Eso podría prevenir la farmacorresistencia al tiempo que permitiría mantener la supresión viral. En este sentido, actualmente se está realizando un ensayo clínico con el VX-950 para poner a prueba la teoría de que es eficaz tomar VX-950 durante 12 semanas con y sin interferón pegilado, seguido de un tratamiento adicional que utilice solamente interferón pegilado con o sin ribavirina. Se espera que este estudio demuestre esta teoría y, lo que es más importante, descubra si este nuevo antiviral puede lograr una respuesta virológica sostenida durante bastante tiempo.

• Antivirales directos potentes: El desarrollo de antivirales directos potentes que se distribuyan con rapidez por el organismo y alcancen concentraciones elevadas en la sangre en poco tiempo ejercería suficiente presión sobre el virus como para no darle la oportunidad de mutarse. Si los fármacos no son lo bastante potentes, las mutaciones víricas indemnes podrían convertirse en la cepa dominante, lo que eliminaría la eficacia de la medicación antiviral.

• Antivirales directos combinados: El uso de antivirales directos que inhibieran a varias enzimas de proteasa y polimerasa simultáneamente restaría capacidad de mutación al virus.

• Cumplimiento de la terapia:

Los medicamentos actuales contra el VHC exigen un cumplimiento estricto de las dosis y ciclos terapéuticos prescritos para ser más eficaces frente al virus. Los nuevos antivirales directos exigirán un cumplimiento de la terapia aún más estricto. Las dosis olvidadas pueden provocar mutaciones víricas y farmacorresistencia.

La investigación centrada en el VHC se ha beneficiado de lo que se conoce acerca de la farmacorresistencia del VIH y el VHB, y esperamos contribuir a aumentar este conjunto de conocimientos. Ahora que comenzamos esta era de nuevos fármacos para el VHC, es el momento de desarrollar estrategias que aumenten la eficacia de los tratamientos contra la hepatitis C. Este es el momento de reducir la aparición de farmacorresistencia, que podría anular algunos efectos beneficiosos de los nuevos tratamientos. La mejor estrategia para hacer progresos es utilizar los conocimientos del pasado con el propósito de hacer nuevos descubrimientos en el futuro.



Variación genética y hepatitis C



Liz Highleyman

En el estudio de la hepatitis vírica, el VIH/SIDA y otras enfermedades, cada vez se dedica más atención a la “genómica”, o el modo en que las variantes genéticas individuales influyen en la patogénesis y el tratamiento de las distintas afecciones. Varios estudios recientes se han centrado en la influencia de las variantes genéticas sobre la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), la respuesta al tratamiento y la progresión de las enfermedades hepáticas.

GENÉTICA PARA PRINCIPIANTES

El genoma humano contiene entre 25.000 y 35.000 genes. Cada persona porta dos copias de cada gen, una heredada de la madre y otra del padre. Casi todos los genes tienen dos o más formas alternativas, conocidas como alelos; una persona puede portar dos copias del mismo alelo (homocigótica) o dos alelos diferentes (heterocigótica). La probabilidad de portar unos alelos u otros varía según el grupo racial o étnico al que se pertenezca.

Una variación en una posición específica de un gen se conoce como polimorfismo de un solo nucleótido o SNP. La expresión génica es la producción de proteínas específicas mediante las instrucciones codificadas por el gen. Algunos SNP provocan la sustitución de diferentes aminoácidos (elementos constitutivos) en una proteína, lo cual puede alterar la función biológica de dicha proteína; otros SNP alteran los mecanismos reguladores que controlan la expresión génica propiamente dicha.

INFECCIÓN POR EL VHC

En la edición de mayo de 2006 de la revista *Gut*, D.A. Price y cols. publicaron que las variantes comunes del gen de la apolipoproteína E – conocidas como APO*E2 y APO*E4 – estaban asociadas a una eliminación espontánea del VHC y a una probabilidad más baja de que la infección se hiciera crónica. Ninguna persona de entre los 420 participantes nórdicos VHC positivos del estudio portaba dos copias del alelo E2. Los investigadores sugirieron que el alelo E2 puede evitar que las partículas de lipoproteína (colesterol) que contienen el virus se unan normalmente a sus receptores y se introduzcan en las células anfitrionas.

RELACIÓN ENTRE LOS GENES Y EL INTERFERÓN

Las variantes genéticas podrían también explicar las diferencias en cuanto a las respuestas terapéuticas de los distintos grupos raciales o étnicos. Las investigaciones han demostrado que los afroamericanos tienen menos facilidad para eliminar espontáneamente el VHC y no responden a los tratamientos con interferón tan bien como los blancos. El estudio clínico Vira-hep-C, diseñado para explorar los motivos de esta diferencia, evaluó a 196 afroamericanos y 205 caucásicos con el genotipo 1 del VHC que recibieron interferón pegilado más ribavirina durante 24-48 semanas.

En la Conferencia sobre Enfermedades Gastrointestinales (DDW) celebrada el pasado mayo, X. Su y cols. (resumen 2) afirmaron que

las variaciones en los genes que intervienen en las vías de señalización del interferón en el sistema inmunitario estaban asociadas a una respuesta eficaz al tratamiento con interferón. Durante dicho tratamiento, el interferón alfa y beta se unen a sus respectivos receptores; esto causa la activación de las vías de señalización del interferón, la transcripción de los genes estimulados por el interferón y la inducción de una respuesta antiviral.

Los investigadores analizaron los polimorfismos de cinco genes que intervienen en las vías de señalización del interferón (STAT1, STAT2, IFN α R1, IFN α R2 y IRF9) y 12 genes estimulados por el interferón (MX1, MX2, OAS1, OAS2, OAS3, OASL, IRF7, G1P2, G1P3, IFI35, PKR y IP10). Tanto en los afroamericanos como en los caucásicos se observó una relación constante entre la respuesta virológica sostenida (RVS) y un SNP denominado rs3213545 en el gen OASL. Cerca del 30% de los afroamericanos y el 50% de los caucásicos portaban el alelo “T”. La RVS fue del 50,7% entre los portadores del alelo “T”, frente al 34,1% de los sujetos que portaban otros alelos. Otros SNP en los genes STAT1 y STAT2 mostraron una fuerte relación con la RVS en una de las razas, pero no en el análisis combinado de ambos grupos. Aunque se desconoce la función del rs3213545, los investigadores concluyeron que la vía de señalización del interferón es “esencial para el efecto anti-

sigue en la pág 9

VARIACIÓN

viene de la pág 8

ral mediado por el anfitrión en la respuesta al tratamiento con interferón”.

EL PAPEL DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es una familia de genes que permite al sistema inmunitario distinguirse a sí mismo de otros sistemas. Un subconjunto de genes del MHC, conocido como genes del antígeno de leucocitos (HLA), codifican a las proteínas con antígenos sobre la superficie de las células. Se cree que la actividad del MHC desempeña una función en la respuesta inmunitaria contra el VHC. Algunas variantes del HLA parecen estar relacionadas con la eliminación espontánea del virus, y también parecen influir en la respuesta del tratamiento con interferón.

S. Rhodes y cols. (resumen 656 de la DDW) evaluaron la relación entre los alelos del HLA y la respuesta sostenida al interferón pegilado más ribavirina en un subgrupo de participantes del ensayo Virahep-C. Tres alelos – conocidos como A*02, B*58 y DPB*1701 – mostraron por separado una relación con la RVS. El HLA A*02 se detectó en el 27% de los caucásicos y en el 16% de los afroamericanos. Los otros dos alelos fueron más frecuentes entre los afroamericanos que entre los blancos: el 7% frente al 0,5% en el caso del B*58, y el 8% frente al 1% en el caso del DPB*1701. Ya se había observado en estudios anteriores con pacientes mayoritariamente blancos que el alelo A*02 estaba asociado a una eliminación espontánea del VHC. Sin embargo, en ensayos clínicos anteriores no se observaron asocia-

ciones similares respecto al B*58 y el DPB*1701, quizás porque no ha habido una representación suficiente de afroamericanos en los estudios realizados hasta la fecha.

DEPRESIÓN INDUCIDA POR EL INTERFERÓN

Otro estudio presentado en la DDW analizó las influencias genéticas en el riesgo de sufrir depresión durante la terapia con interferón. La depresión a menudo es consecuencia de la alteración de un neurotransmisor llamado serotonina; para controlar la depresión, durante el tratamiento de la hepatitis C puede emplearse una clase de antidepresivos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

En un estudio de 139 pacientes tratados con interferón convencional o pegilado con o sin ribavirina, M.R. Kraus y cols. (resumen 197) evaluaron la aparición de depresión durante el tratamiento, y determinaron cuántos sujetos portaban el polimorfismo C-1019G en el gen receptor de serotonina 5-HT1A.

Los investigadores descubrieron una notable relación entre el polimorfismo del receptor 5-HT1A y la depresión durante el tratamiento con interferón. En concreto, los portadores del alelo “G” mostraron una incidencia más alta de síntomas depresivos y una mayor intensidad de los mismos. Los investigadores concluyeron que

las variaciones en la expresión del gen 5-HT1A desempeñan un papel importante en la aparición de depresión inducida por el interferón, y sugirieron que esta información podría servir para pronosticar qué sujetos pueden sufrir depresión durante el tratamiento.

APARICIÓN DE FIBROSIS

Varios estudios han explorado además el vínculo entre las variantes genéticas y la aparición de fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC).

En un estudio publicado en la

“Las variaciones en los genes que intervienen en las vías de señalización del interferón en el sistema inmunitario estaban asociadas a una respuesta eficaz al tratamiento con interferón.”

edición del 5 de julio de 2006 en la revista *Virology*, K.A. Walters y cols. analizaron los perfiles de expresión génica de muestras de biopsias

hepáticas procedentes de 16 pacientes coinfectados con el VIH/VHC y 12 sujetos mono infectados con el VHC. De forma global, no hallaron diferencias entre la expresión génica de los pacientes coinfectados y la de los mono infectados con el VHC. No obstante, identificaron a un subgrupo de pacientes que compartían un patrón específico de expresión génica, la EGE (expresión génica potenciada). Los pacientes con este perfil genético mostraron una menor expresión de varios genes asociados con la apoptosis (destrucción celular programada), una mayor expresión de moléculas

sigue en la pág 11

CONSEJOS

viene de la pág 3

cantidad.

Otro concepto que debe recordar es el tamaño de las raciones. La información nutricional de un pequeño quiche congelado puede señalar que contiene 350 calorías. Eso no parece mucho, excepto cuando uno se fija en que el paquete contiene dos raciones. Si se come el quiche entero, consumirá 700 calorías.

Escoja una dieta que sea capaz de cumplir. Es posible que tenga que modificarla para incluir alimentos que prefiera comer. Si tiene que comer golosinas todos los días, puede limitar la cantidad a 25 golosinas al día. Esto supone unas 100 calorías. Puede eliminar la cucharada de mantequilla en su tostada del desayuno para poder seguir tomando las calorías de las golosinas. Sin embargo, si las golosinas son una tentación insuperable y no puede conformarse con 25 al día, entonces lo mejor será tenerlas fuera de casa o comprarlas solamente de vez en cuando y en pequeñas cantidades.

El Registro Nacional sobre Control de Peso de los EE.UU. ofrece una base de datos con más de 5.000 personas que han adelgazado 30 libras o más (13,5 kilos) durante un año como mínimo. Estas son algunas de las medidas que siguieron las personas que obtuvieron buenos resultados:

- Desayunaban todos los días.
- Consumían entre 1.300 y 1.500 calorías al día
- Se pesaban con regularidad y frecuencia, cada día o cada semana
- Practicaban ejercicio moderado a diario entre 60 y 90 minutos

Si ve que recae en sus viejos hábitos, es buena idea contar con una buena estrategia ante las recaídas. No se castigue por ello. Recuerde que está en proceso de cumplir una tarea. Aplauda los esfuerzos que ha hecho.

Para ayudarme a cumplir mis objetivos de comer de forma saludable, he puesto este proverbio turco en la mesa de mi cocina: “Quien sigue comiendo después de haber llenado el estómago, cava su tumba con los dientes”. Me recuerdo a mí misma que nada sabe tan bueno como sentirse sano. Un trozo de pastel puede tener buen aspecto, pero una vez comido no sienta nada bien. Si pienso de este modo, la elección entre comer y sentirme bien es más fácil de hacer. Además, cada vez que contribuyo a mejorar mi salud puedo estar creando condiciones para superar la hepatitis C.

RECURSOS

HCSP y la autora no respaldan los productos ni la publicidad de ninguno de estos sitios Web.

Para obtener más información, busque las secciones de *Recursos* de los *Consejos de Salud* anteriores centrados en la *Serie de Vida Sana con el VHC*, o bien consulte nuestra nueva Guía del HCSP: *A Guide to Healthy Living with HCV*.

• **CaloriesPerHour** *caloriesperhour.com* Este sitio Web es muy popular. Si empieza por aquí es posible que encuentre todo lo que necesita para desarrollar una estrategia eficaz de adelgazamiento.

• **Cyberdiet** *www.cyberdiet.com* Este sitio cobra una cuota de afiliación, pero también ofrece información gratuita. La Calculadora Nutricional es una de sus muchas funciones útiles.

• **Diet Detective** *www.dietdetective.com* Este sitio

comercial ofrece excelente información gratuita.

• **Dietwatch** *www.dietwatch.com* Este sitio comercial sostiene al de Cyberdiet. Proporciona mucha información gratuita de interés, en especial sobre el aspecto emocional del hábito de comer en exceso.

• **The National Weight Control Registry** *www.nwcr.ws* Una base de datos estadounidense con más de 5.000 personas que han adelgazado 13,5 kilos o más y han mantenido el peso durante un año como mínimo.

• **Prevention Magazine** *www.prevention.com* Es una excelente revista con un sitio Web muy útil, siempre que evite la parte publicitaria. Consulte las secciones de *Weight Loss*, *Food and Nutrition*, y *Fitness* para reforzar su programa de control del peso.

• **Overeaters Anonymous** *www.aa.org* Este programa sin ánimo de lucro aborda la naturaleza compulsiva del hábito de comer en exceso.

• **ShapeUp** *www.shapeup.org* Esta organización sin ánimo de lucro ofrece excelente información práctica.

• **Three Fat Chicks** *www.3fatgirls.com* En 1997 tres hermanas decidieron compartir su problema de peso colectivo a través de este sitio Web. Si necesita apoyo, este es un buen sitio para empezar.

©(agosto de 2006), Hepatitis C Support Project/ HCV Advocate *www.hcvadvocate.org* – Reservados todos los derechos.

Se autoriza y se alienta a la reproducción de este documento siempre que se reconozca la autoría del Hepatitis C Support Project.



VARIACIÓN

viene de la pág 9

las de adhesión de linfocitos (que influyen en la fibrosis), peores respuestas inmunitarias mediadas por interferón ante el virus y una menor actividad del interferón gamma (que reduce la fibrosis). El patrón de la EGE es similar al que se ha observado en los pacientes con trasplantes de hígado que sufren fibrosis antes de un año.

En otro estudio relacionado con el anterior y publicado en la edición de mayo de 2006 en la revista *Gastroenterology*, H. Huang y cols. analizaron más de 24.800 variantes genéticas y su relación con la fibrosis. Detectaron 1.609 SNP que estaban fuertemente relacionados con la fibrosis avanzada; de entre esos polimorfismos, seleccionaron 100 para estudiarlos en profundidad. Los portadores de una mutación determinada en el gen DDX5 mostraron un riesgo más elevado de sufrir fibrosis avanzada; en cambio, los portadores de un alelo específico en el gen CPT1A presentaron un riesgo más bajo de fibrosis.

GARCINOMA HEPATOCELULAR

Otro equipo investigador evaluó las variantes genéticas relacionadas con el CHC. Recientemente se ha vinculado un polimorfismo en el gen MDM2, conocido como SNP 309, con la formación de tumores en personas con varios tipos de cáncer; este SNP parece restringir la expresión de la p53, una proteína supresora de tumores. N. Dharel y cols. (resumen S1052 de la DDW) evaluó si el SNP 309 tenía relación con la aparición de cáncer de hígado en 435 pacientes japoneses con hepatitis C crónica y 48 voluntarios sanos. Descubrieron que el 51% de los participantes portaban el alelo "T/G" del SNP 309, el 27% portaba el alelo "G/G", y el 22% tenía

el alelo "T/T" (para los blancos, las proporciones respectivas son del 40%, el 12% y el 48% aproximadamente). Entre los pacientes con hepatitis C, hubo una cantidad considerablemente mayor de sujetos con la variante "G/G" entre los pacientes con CHC que entre los participantes sin CHC (el 33% frente al 23%). Los investigadores concluyeron que el SNP 309 está asociado a la aparición de CHC en este grupo de población, y sugirieron que el alelo "G/G" podría servir como marcador para pronosticar qué sujetos corren más riesgo de sufrir cáncer de hígado.

Por último, en un estudio publicado en la edición de junio de 2006 de *Gastroenterology*, Y. Zhai y cols. señalaron que determinados polimorfismos en el gen receptor de estrógenos ESR1 parecieron aumentar el riesgo de CHC en pacientes chinos con hepatitis B crónica.

ESPERANZA DE CARA AL FUTURO

En conjunto, estos estudios amplían nuestros conocimientos sobre cómo influye la variación genética en la patogénesis de las hepatitis víricas y en la respuesta terapéutica, y se suman a las evidencias actuales de que las pruebas genéticas podrían muy pronto convertirse en una herramienta para pronosticar o abordar distintos aspectos de la hepatitis C y su tratamiento.



Director ejecutivo Redactor jefe Publicaciones del HSCP

Alan Franciscus
alanfranciscus@hcvadvocate.org

Director editorial, Webmaster

C.D. Mazoff, PhD
cdmazoff@hcvadvocate.org

Autores contribuyentes

Liz Highleyman
Lucinda K. Porter, Enfermera

Diseño

Paula Fener
Blue Kangaroo Design
blueroodesign@aol.com

Traducción

Clara Maltrás

Información de contacto

Hepatitis C Support Project
PO Box 427037
San Francisco, CA 94142-7037

HCV Advocate ofrece información sobre distintas formas de intervención a fin de servir a nuestra comunidad. Cuando damos información sobre cualquier tipo de medicación, tratamiento, terapia o dieta no estamos promoviendo ni recomendando su uso, sino simplemente informando bajo la premisa de que la mejor decisión es la que se toma con conocimiento.

Se autoriza y se alienta a la reproducción de este documento siempre que se reconozca la autoría del Hepatitis C Support Project.

© 2006 Hepatitis C Support Project

Para Vivir Positivamente. Sintiéndose Bien.



www.hcvadvocate.org

HCSP

P.O. Box 427037
San Francisco, CA
94142-7037