

Situación actual. Perspectivas y vacunación

M. García Bengoechea

Servicio Digestivo. Hospital Donostia. San Sebastián. España.

INTRODUCCIÓN

Esta historia comienza en los años ochenta, cuando había evidencias sobre la existencia de una agente que se transmitía por vía parenteral. En ausencia de datos serológicos propios de hepatitis A y de hepatitis B, durante varios años se utilizó la poco satisfactoria nomenclatura de hepatitis no A, no B. En este período ya se conocieron los alentadores resultados del tratamiento con interferón de pacientes con hepatitis no A, no B. En 1989 en los laboratorios Chiron se logró la caracterización del agente responsable de la hepatitis no A, no B, que recibió el nombre de virus de la hepatitis C.

Desde entonces se ha hecho un largo recorrido científico a través del cual hemos ido conociendo mejor la epidemiología, la historia natural, y las diversas facetas clínicas de la hepatitis C, que puede desencadenar trastornos metabólicos y autoinmunes con variadas manifestaciones extrahepáticas. También en el diagnóstico se han dado grandes pasos e incluso se han alcanzado unos resultados terapéuticos que pueden considerarse muy buenos para una infección vírica crónica. En este sentido lo más destacable ha sido descubrir la curabilidad de la infección, concepto sobre el que algunos trabajos plantean dudas, pero que en la práctica son muchos los pacientes que hace muchos años aclararon la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) sin que ésta haya reaparecido.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Cuando se dispuso a principios de los años noventa de la posibilidad de detectar los anticuerpos frente al VHC se desarrollaron múltiples estudios epidemiológicos. Éstos permitieron saber que se trataba de una infección muy prevalente, sin que por otra parte fuese fácil explicarlo, ya que la transmisión persona/persona en ningún momento

pareció tener un peso valorable en la difusión de la infección. En los últimos años ha variado poco la información sobre las formas de transmisión. La impresión inicial de que se irían descubriendo otras formas de transmisión no se ha cumplido. Se ha confirmado una prevalencia muy elevada que afirma la dimensión del problema de salud pública que constituye la hepatitis C, pero no se han encontrado más evidencias a favor de la transmisión sexual, familiar o doméstica. La transmisión nosocomial que se consideró muy importante desde un principio ha visto confirmado su protagonismo al conocer la difusión de la infección en las unidades de hemodiálisis, o entre pacientes hospitalizados en una unidad de hepatología¹. Además es frecuente la descripción de epidemias de hepatitis C que acontecen casi siempre en unidades de oncología, urgencias, etc., en general por fallos en las medidas de esterilidad. Puede resumirse la situación afirmando que la hepatitis C se transmite por vía parenteral, que la transmisión nosocomial no sólo es un factor histórico a considerar, sino que en la actualidad es probablemente junto a las drogas, no sólo las de uso intravenoso, la causa más importante de la incidencia de la infección al menos en los países desarrollados.

Consecuencia de la gran difusión de la infección por VHC es la indicación de realizar un cribado en la población. Las diversas conferencias de consenso y guías clínicas divergen respecto a qué poblaciones incluir; en la más reciente (AGA) se vuelve a recomendar el cribado de sujetos con antecedentes de riesgo². En la tabla 1 se citan los grupos de riesgo. (Recomendación evidencia grado IV.)

DIAGNÓSTICO

Conocer la existencia de diferentes genotipos del VHC y su significado respecto a la respuesta terapéutica ha supuesto uno de los aspectos que más ha colaborado en la sistematización y planificación del tratamiento antiviral, creando en la práctica dos infecciones por VHC (genotipos 1, 4 y 5, por una parte, y 2 y 3, por otra) que, con una historia natural aparentemente similar, condicionan una respuesta terapéutica diferente. También resulta muy útil co-

Correspondencia: Dr. M. García Bengoechea.
Servicio Digestivo. Hospital Donostia.
P.º Dr. Beguiristain, s/n. 20014 Donostia. San Sebastián. España.

TABLA 1. Recomendaciones para el cribado de la hepatitis C

Grupos de riesgo
Sujetos transfundidos antes de 1992
Usuarios o ex usuarios de drogas por vía parenteral
Hemofílicos (receptores de factores de coagulación antes de 1987)
Exposición parenteral frecuente (pacientes en hemodiálisis, quimioterapias prolongadas, etc.)
Pacientes con hipertransaminasemia
Otros grupos no siempre incluidos como de riesgo
Inmigrantes de países de prevalencia elevada de infección por VHC
Exposición ocupacional
Hijos de madres con infección por VHC
Sujetos con múltiples parejas sexuales
Contactos sexuales y domésticos con portadores del VHC

Se recomienda el cribado en grupos de riesgo mediante la investigación de la presencia de anticuerpos frente al VHC. VHC: virus de la hepatitis C.

nocer la carga viral que nos permitirá dar al paciente información más detallada sobre sus posibilidades de curación. La hepatitis C ha sido una de las indicaciones más frecuentes de biopsia hepática en los últimos 15 años. Su aportación es conocer la fase evolutiva en que se encuentra el daño hepático, representado por la intensidad y extensión de la fibrosis hepática. Además de procurarnos un pronóstico del proceso, es un criterio universalmente admitido respecto a la indicación de tratamiento antiviral, cada vez más condicionado por el aumento de la eficacia del tratamiento que justifica ser menos estricto en la asociación biopsia hepática y tratamiento antiviral. Por otra parte, se están buscando y desarrollando métodos alternativos que permitan evitar una biopsia hepática cuya finalidad es estadiar la evolución de un proceso crónico. Unos, que como el índice de Forns, permiten descartar o afirmar la presencia de fibrosis significativa mediante una fórmula matemática que utiliza parámetros habituales de la rutina analítica, y otros que, como Fibroscan, miden la consistencia hepática, y que está siendo evaluado con buenas perspectivas de futuro.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hepatitis crónica C se inicia, antes de la caracterización del VHC, cuando son tratados con interferón (IFN) pacientes con hepatitis crónica no A, no B. Empleado de forma empírica, se obtuvieron buenos resultados y se descubre pronto que la infección puede ser curable, y que a pesar del empirismo inicial se podían mejorar los resultados terapéuticos. Estos avances en los resultados pasaron primero por aumentar la duración del tratamiento de 6 a 12 meses, por la incorporación de la ribavirina que también iniciada de forma empírica supuso un importante salto adelante en la eficacia, y por la nueva formulación del IFN (pegilado).

Conseguir la curación de la infección del VHC evita que el parénquima hepático siga recibiendo una agresión más o menos constante, y la progresión en el daño hepático. El tratamiento antiviral tendría un impacto significativo sobre un aumento de la morbilidad que se espera en los próximos 10 a 20 años en los sujetos infectados³.

Tratamiento actual

Los ensayos clínicos que determinaron el registro de interferón pegilado (PegIFN) alfa 2b⁴ y alfa 2a⁵ demostraron unos resultados terapéuticos nunca conseguidos previamente, especialmente en pacientes con genotipo 1 del VHC (42 y 46% de respuestas permanentes respectivamente), con una duración del tratamiento similar en ambos ensayos y para todos los tipos de pacientes (48 semanas). Ambos ensayos fueron muy diferentes, empezando por el diseño, por lo que no son comparables. Debemos ser cautelosos con algunos subanálisis posteriores de grupos o de factores que ahora cobran importancia, y que eran menos conocidos cuando se iniciaron estos estudios. En un estudio diseñado para encontrar cuál era la pauta más eficaz para cada genotipo del VHC en cuanto a dosis y a duración del tratamiento, se encontró que los pacientes genotipo 2 y 3 obtenían una respuesta permanente en similar proporción con la pauta menos intensiva (ribavirina 800 mg diarios, PegIFN 2a 180 µg, durante 24 semanas), mientras que en los que estaban infectados por genotipo 1 la máxima eficacia se obtenía con dosis mayores y duración más prolongada⁶ (ribavirina 1.000-1.200 mg diarios según peso, PegIFN 2a 180 µg, durante 48 semanas). En este estudio la viremia no influyó en el resultado final en los pacientes con genotipo 2 o 3, mientras que en los pacientes genotipo 1 en el grupo de mayor dosis de ribavirina y mayor duración se obtuvo respuesta permanente con menos frecuencia en los que tenían inicialmente viremia alta que en los que la tenían baja (47% y 65%, respectivamente). Las pautas derivadas de este estudio han permitido una sistematización del tratamiento según diferencias entre pacientes basadas en el genotipo especialmente. A pesar de ello no se pueden evitar que en algunos grupos de pacientes con genotipo 3 se obtengan resultados similares a los que se alcanzan en algunos con genotipo 1. La individualización de cada caso debe ayudarnos a establecer pautas que, para pacientes con genotipo 1 pero diferentes características, puedan tener una duración que oscile entre 24 y 72 semanas y para un paciente genotipo 2 o 3 entre 12 y 48 semanas. Utilizando varios factores predictivos de respuesta debemos caminar hacia un tratamiento personalizado, a la carta, que considere y adapte diferentes pautas terapéuticas. Un paso más en esta dirección se ha dado en un estudio muy reciente en el que se proponen dos modelos para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes genotipo 1, uno previo al tratamiento, y otro, conociendo la evolución de la cinética viral, con datos de la respuesta a las 4 semanas⁷. Entre los factores con más influencia en el resultado del tratamiento los hay que no son modificables, como el genotipo y la viremia del VHC, el origen étnico y el grado de fibrosis hepática, y otros que sí podrían serlo:

1. La esteatosis o el índice de masa corporal pueden reducirse con cambios en los hábitos de vida. La resistencia a la insulina puede ser el factor que subyace en muchos casos como alteración metabólica asociada a peor respuesta al tratamiento antiviral.

TABLA 2. Tendencias dirigidas a lograr una mayor eficacia y rentabilidad del tratamiento

En general
Aumentar las dosis de PegIFN
Aumentar la dosis de ribavirina
Ajustar al peso la dosis de ribavirina
Aumentar la adherencia y tolerancia en general:
• Viramidina (profármaco de ribavirina) produce menos anemia, se esperan resultados que demuestren su eficacia
• Utilizar eritropoyetina
• Utilizar factor de crecimiento de leucocitos
En genotipo 1
Reducir a 24 semanas la duración del tratamiento, en subgrupo con viremia inicial baja
Reducir a 24 semanas la duración del tratamiento en los pacientes en los que a las 4 semanas el ARN. El VHC es indetectable
Aumentar la duración del tratamiento en los respondedores lentos a 72 semanas
En genotipo 2/3
Reducir a 12 semanas la duración del tratamiento

TABLA 3. Grupos especiales de pacientes que pueden necesitar una estrategia específica

No respondedores a ciclos previos de tratamiento combinado
La hepatitis C leve o con ALT normal
Hepatitis aguda C
Manifestaciones extrahepáticas
Niños
Enfermedad renal terminal
Trasplantados de hígado
Coinfectados por los VIH y VHC

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C.

2. El consumo de alcohol previo o durante el tratamiento va a condicionar el resultado final.
3. La edad no es modificable, pero sí podemos evitar retrasos en el comienzo del tratamiento.

En la tabla 2 se exponen algunas de las tendencias dirigidas a lograr una mayor eficacia y rentabilidad del tratamiento actual, y en la tabla 3, los grupos especiales de pacientes que pueden necesitar una estrategia específica.

Tratamientos en perspectiva

Con la primera generación de drogas para el tratamiento de la hepatitis C, interferón y ribavirina, sorprende que, dada su inespecificidad respecto al VHC, se haya logrado un progresivo aumento en las tasas de respuesta. El éxito se debe probablemente a la optimización de los esquemas de tratamiento, a las mejoras en la farmacocinética y al empleo de una terapia combinada. Se esperan los resultados que se puedan obtener con nuevas generaciones de interferones: IFN consensus, albuferón (IFN ligado a albúmina), o posibles sustitutos de la ribavirina, como la viramidina. Los inhibidores específicos del VHC irían dirigidos a los siguientes objetivos:

1. IRES (*Internal Ribosome Entry Site*) (ribozimas). Por el momento con problemas de diseño de moléculas y de aplicación clínica.

2. Serín proteasa NS3. Pueden considerarse 3 drogas que se han mostrado capaces de inducir un descenso de la viremia de 2 a 4 logaritmos:

- BILN 2061: sin desarrollo clínico por toxicidad miocárdica en animales.
- VX950: es eficaz pero en pruebas clínicas dio lugar a la selección de variantes resistentes, por lo que es probable que tenga escasa eficacia al menos utilizado en monoterapia.
- SCH 503034: por el momento parece tener un buen perfil de resistencias. Los ensayos realizados muestran disminución de la viremia en relación con la dosis, y su combinación con PegIFN alfa 2b parece lograr respuestas en no respondedores a PegIFN.

3. Polimerasa (NS5B). Con valopicitabina (NM283) se han obtenido buenos resultados especialmente cuando se asocia a PegIFN alfa 2a.

Inmunoterapia

Se ha intentado el tratamiento con diversas sustancias inmunomoduladoras inespecíficas como la timosina alfa, IL-10, o histamina, sin resultados positivos, al igual que el empleo de gammaglobulinas hiperinmunes frente al VHC para prevenir la reinfección en los pacientes trasplantados. Están en evaluación anticuerpos monoclonales frente al VHC (HepeX-C).

Existen varias formas de vacunas terapéuticas basadas en proteínas VHC recombinantes, que podrían mejorar la respuesta inmune celular y humoral en los pacientes con hepatitis crónica C, aunque no parece que utilizadas de forma aislada vayan a influir en los niveles de viremia del VHC. Está por demostrar si las vacunas terapéuticas son útiles si se combinan con antivirales potentes.

VACUNA

La característica más sobresaliente del VHC es su variabilidad genética. Este perfil le da capacidad para escapar de la respuesta inmune, lo que justifica que sólo un 10 a 25% de las infecciones por el VHC se resuelven espontáneamente, aunque no se conocen en profundidad los mecanismos para explicarlo. En torno a la respuesta inmune giran también las dificultades para el diseño de drogas eficaces, y la obtención de una vacuna con suficiente inmunogenicidad para proteger de la infección.

La vacuna de la hepatitis C deberá prevenir la infección, y si no es capaz de ello, deberá prevenir el desarrollo de infección crónica; la protección deberá ser eficaz frente a todos los genotipos. Aunque es pronto para definir con detalle quiénes serán los candidatos a la vacunación, la indicación podrá ser diferente en distintas áreas geográficas en función de la prevalencia de la infección. Básicamente serán objetivo de la vacunación los sujetos que tengan riesgo de infección, por contactos con sangre (consumidores de drogas por vía parenteral, pacientes en

hemodiálisis, sanitarios, etc.) y parejas de portadores del VHC, pero en áreas determinadas se recomendará la vacunación universal.

Dificultades para la obtención de la vacuna

a) *Variabilidad genética.* Permite al virus escaparse de la respuesta inmune, favoreciendo además que la inmunidad sea específica para cepas, factor de gran importancia para el desarrollo de la vacuna.

b) *Cronicidad.* La elevada tasa de cronificación de la infección por el VHC se justifica por el desarrollo de mutantes de escape, por la probable escasa fuerza de la respuesta inmune para aclarar la infección, y a que el propio VHC es capaz de interferir en la propia respuesta inmune bloqueando la producción de IFN en el huésped. Los conocimientos respecto a cómo la respuesta inmune puede conseguir la erradicación de la infección son muy limitados. Se sabe que existen anticuerpos neutralizantes, pero se desconoce la importancia de su papel, que puede que no sea fundamental, y se especula con la posibilidad de que se trate de una respuesta lenta y con títulos medios de anticuerpos. Hay datos para pensar que la respuesta inmune celular es la clave de la posible erradicación de la infección, mediante una respuesta específica de células T frente a antígenos estructurales y no estructurales, que se ha observado es más frecuente y más intensa en aquellos sujetos que son capaces de aclarar el VHC.

c) *Problemas técnicos.* Uno de los inconvenientes más serios ha sido no disponer de un cultivo eficaz del VHC, hasta que muy recientemente se ha hecho realidad esta posibilidad. Otro de los problemas es que el chimpancé, escaso, caro y protegido, es el único modelo animal que puede utilizarse para investigar la eficacia de las vacunas.

Desarrollo de vacunas frente al VHC

La identificación de candidatos potenciales a vacuna no es fácil. La mayoría de los esfuerzos se han dirigido hacia las proteínas estructurales (C, E1 y E2) y no estructurales (NS3, NS4 y NS5). Estas proteínas juegan un papel fundamental en el reconocimiento del virus por el huésped y su neutralización, y en el ciclo vital del VHC. Probablemente NS3 juega un papel clave en el aclaramiento viral. La vacuna ideal debería inducir una intensa respuesta humoral, y una rápida y potente respuesta de células T colaboradoras y citotóxicas VHC específicas^{8,9}.

Vacunas ADN

Las vacunas ADN desencadenan una respuesta inmune humoral y celular. Esta última es la más implicada en la aclaración del VHC, y es más intensamente estimulada por las vacunas ADN que por las vacunas basadas en proteínas recombinantes. Una ventaja adicional de las vacunas ADN es que el antígeno es producido en las propias células del individuo vacunado, lo que la haría más efi-

caz. La vacuna ADN que codifica la proteína E2 logró en chimpancés evitar la cronificación de la infección y con proteínas del *core*, E1 y E2 los resultados indican que se logran respuestas humoral y celular frente a antígenos estructurales del VHC en conejos y macacos.

La respuesta a las vacunas ADN puede mejorarse y aumentarse mediante sustancias auxiliares como IL-23, que favorece la inducción de una inmunidad prolongada de células T antígeno-específicas.

La limitación más importante de las vacunas ADN está en que los resultados obtenidos en una especie animal pueden no ser aplicables a otras especies.

Vacunas basadas en la mediación de virus defectivos recombinantes

Consiguen la producción en el organismo de antígeno capaz de desencadenar respuestas inmunes potentes en animales de experimentación. Es posible también utilizar bacterias atenuadas (como *Salmonella*) para vehiculizar ADN que una vez dentro de las células estimula la respuesta inmune. Ambas estrategias son muy prometedoras, aunque requerirán comprobar su seguridad antes de su implementación.

Vacuna basada en proteínas recombinantes

Las primeras experiencias mostraron buenos niveles de protección en el chimpancé, aunque en su desarrollo ha quedado sin respuesta saber la protección ante inóculos importantes y ante genotipos diferentes.

El uso de partículas similares al VHC que tienen características biofísicas y ultraestructurales similares a los viriones originales generan una respuesta inmune intensa tanto humoral como celular frente al *core* VHC y proteínas E2. El obstáculo más importante para su desarrollo está en la dificultad para la producción de suficiente cantidad de partículas similares al VHC.

Vacunas basadas en péptidos

Se utilizan péptidos que contienen epítomos del *core*, y regiones NS4 y NS5 para conseguir una respuesta inmune celular multiespecífica, dirigida simultáneamente contra diferentes epítomos del VHC. Se ha encontrado una respuesta intensa de linfocitos T citotóxicos.

PERSPECTIVAS

En los últimos años se han producido varios avances realmente prometedores.

Sistema replicón

Se basa en la replicación autónoma de un minigenoma VHC genéticamente manipulado, y que una vez pasado a células de hepatoma humano se ha comprobado que es capaz de producir ARN y proteínas.

Producción de VHC infecciosos en cultivos titulares

Recientemente, a lo largo del año 2005, se ha conocido que es posible producir VHC infeccioso en cultivos celulares. El primer paso fue el desarrollo de un replicón único de genotipo 2a (JFH1) obtenido de un paciente con hepatitis fulminante, que replicaba eficazmente en células de hepatoma humano (Huh7), sin mutaciones de adaptación. En tres estudios prácticamente simultáneos¹⁰⁻¹² se demuestra que JFH1 es capaz de producir en cultivo virus infecciosos y que la síntesis de partículas virales infecciosas era dependiente de una polimerasa viral activa y expresión de una envoltura viral funcional, e identifican y visualizan los viriones JFH1 derivados del cultivo celular mediante inmuno-electro-microscopía (partículas de 50-65 nm que era lo estimado). Finalmente, confirman la infecciosidad de JFH1 inyectando el sobrenadante de las células infectadas a un chimpancé que desarrolló una infección VHC leve y transitoria.

El desarrollo de este sistema es un acontecimiento que va a marcar un antes y un después en la historia de la hepatitis C. Va a permitir conocer mucho mejor las primeras fases de la infección por el VHC, identificar anticuerpos neutralizantes, determinar nuevas dianas para futuras drogas terapéuticas, valorar los mecanismos de los tratamientos actuales buscando la manera de hacerlos más eficaces, mejorar el manejo de la resistencia a las drogas, y acelerar el desarrollo de la vacuna frente al VHC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology*. 2005;41:115-22.
2. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006;130:231-64.
3. Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabases JM, Medina M, Angel Casado M, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2005;42:639-45.
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
6. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
7. Martínez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gómez M, Moreno-Otero R, Sola R, Tesei N, et al. Development and validation of two models for early prediction of response to therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:72-80.
8. Forns X, Bukh J, Purcell RH. The challenge of developing a vaccine against hepatitis C virus. *J Hepatol*. 2002;37:684-95.
9. Bhopale GM, Nanda RK. Prospects for hepatitis C vaccine. *Acta Virol*. 2004;48:215-21.
10. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med*. 2005;11: 791-6.
11. Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, Wolk B, Tellinghuisen TL, Liu CC, et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*. 2005;309:623-6.
12. Zhong J, Gastaminza P, Cheng G, Kapadia S, Kato T, Burton DR, et al. Robust hepatitis C virus infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:9294-9.