

Las plenarias de la AASLD

Dr. Enrique Wolpert*

* Clínica Lomas Altas. México, D.F.

Antiviral activity of the on-nucleoside polymerase inhibitor, HCV-796, in patients with chronic hepatitis C virus: preliminary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple dose study.- Chandra P, et al. *Clinical Pharmacology*, Wyeth Research, Collegeville, PA, USA.

Este trabajo se refiere a los nuevos tratamientos que dentro de las terapias emergentes se están estudiando en pacientes con hepatitis crónica por virus C. Los autores señalan que el HCV-796 es un compuesto inhibidor de enzimas virales, específicamente de la RNA polimerasa dependiente del RNA del virus de la hepatitis C. Estudiaron la administración de HCV-796 en dosis crecientes para determinar la actividad antiviral, su farmacocinética (PK) e inocuidad en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

Para ello estudiaron varias cohortes de 16 pacientes cada una, todos tenían infección crónica de más de seis meses, con cifras de HCV-RNA mayores a 10,000 IU/mL, sus edades fluctuaban entre 18 y 64 años y nunca habían recibido tratamiento. En cada cohorte, 12 recibían la sustancia activa y cuatro placebo. El medicamento se administró cada 12 horas, por V.O., durante 14 días en dosis de 10, 100, 250, 500, 1,000 o 1,500 mg.

Resultados: El 72 % de los enfermos tenían HCV genotipo 1.

El medicamento fue bien tolerado, no se presentaron efectos colaterales indeseables mayores a las diferentes dosis y sólo se informó cefalea mínima o moderada en algunos.

El tratamiento dio como resultado una disminución en los niveles séricos de HCV RNA. El efecto antiviral máximo se obtuvo en el día 4 del estudio y la reducción del RNA viral entre 50 y 97% se observó con todas las dosis. En la cohorte que recibió 1,000 mg, en el día 14, 17% de ellos habían reducido en más de 2.0 log.

La actividad antiviral parece similar en los pacientes infectados con el genotipo 1 que en aquellos infectados con otros genotipos del HCV.

Su farmacocinética, que fue ampliamente estudiada y que es uno de los aspectos metodológicos más importantes del trabajo, les permite afirmar que después de la

administración de dosis crecientes, con la dosis de 1,000 mg cada 12 horas se llega a un plateau. Los autores concluyen en este estudio preliminar que el HCV-796 tiene actividad antiviral contra el HCV y es bien tolerado administrado por 14 días.

Association of interferon signaling pathway and interferon stimulated genes with response to pegylated interferon and ribavirin therapy in HCV Infected caucasian and African American patients.- Su X, et al. *Medical Genetics*, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA.

Los autores señalan como antecedente que solamente 52% de los pacientes caucásicos (CA) infectados con el HCV genotipo 1 y 28% de los afroamericanos (AA) obtienen una respuesta virológica sostenida (SVR) con el tratamiento con PEG-IFN y ribavirina. Esta diferencia en SVR dentro y entre los grupos raciales sugiere que los factores genéticos del huésped pueden jugar un papel muy importante en la respuesta al tratamiento con interferón (IFN). Durante el tratamiento con IFN, los eventos de señalización del IFN en las células del huésped se disparan por la unión de IFN a/b a sus receptores. Esto da lugar a la activación de las vías de señalización del IFN, a la transcripción de genes estimulados con IFN (ISGs) e inducción de la respuesta antiviral.

Los autores realizaron un estudio de genes candidatos para evaluar la asociación de SVR con polimorfismos genéticos de cinco genes de las vías de señalización del IFN y de 12 genes estimulados por IFN en pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 1.

Métodos: Estudiaron 401 pacientes con HCV, genotipo 1 que nunca habían recibido tratamiento y fueron tratados durante 48 semanas con PEG-IFN alfa2a y ribavirina. De ellos 373 (180 AA y 103 CA) dieron su consentimiento para estudios genéticos del huésped y fueron genotipificados para 91 SNPs de esos genes. Estos SNPs se seleccionaron con base en su localización, frecuencia de alelos menores y función potencial.

Los SNPs con una asociación significativa ($p < 0.05$) con la SVR controlados para la raza se analizaron en un

modelo de regresión lineal que incluía otros factores que se asocian con la SVR como el género, raza, carga viral pretratamiento, la escala de fibrosis de Ishak y la dosis recibida.

Como resultados mencionan que se observó una asociación persistente en ambos grupos raciales para SNP rs3213545 en el gene OASL (frecuencia de alelo T: 50.5% en CAQ, 30.6% en AA. En los portadores T, la SVR fue de 50.7% y fue solamente de 34.1% en los no portadores T. En el análisis bivariado ajustado solamente para raza, esta asociación fue significativa.

Concluyen diciendo que un sinónimo SNP en el gene OASL se asocia a la SVR en pacientes con HCV. El estudio les permitió identificar esta vía inducida por IFN como crítica para el efecto antiviral mediado por el huésped en respuesta al tratamiento con IFN. Señalan finalmente que sus resultados se apoyan aún más por las diferencias que observaron en la expresión del mRNA del OASL entre pacientes que tuvieron una respuesta temprana y aquéllos que no la tuvieron.

Late onset Wilson disease (WD). Ferenci P. *Internal Medicine* 4, Medical University of Viena, Wien, Austria.

La presentación clínica de la WD es muy variable. La mayoría de los enfermos presentan síntomas desde la infancia o como adultos jóvenes. Algunos inician sus síntomas en edades avanzadas.

Métodos: Seleccionaron de entre 1,034 pacientes a aquéllos que habían iniciado sintomatología de WD cuando tenían más de 35 años de edad. Los pacientes eran de diferentes países y formaban parte de un estudio multinacional donde correlacionaban genotipo-fenotipo. Los pacientes índices eran 892 y 142 familiares. El diagnóstico de WD se basó en los criterios del grupo de estudio internacional para WD. En todos los pacientes se hizo análisis de mutación H1069Q por PCR.

Ochenta y cinco de los 1,034 pacientes (8.2%) iniciaron la sintomatología a la edad de 35 años o más; 46 presentaron síntomas neurológicos y 36 con hepatopatía. Tres eran parientes asintomáticos. El diagnóstico se hizo durante la presentación de la sintomatología sólo en 38 pacientes, en el resto, el diagnóstico se retrasó hasta 15 años. Es interesante señalar en relación con los datos clínicos, neurológicos y de hepatopatía, que a 24 pacientes neurológicos les hicieron biopsia de hígado encontrando a 16 con cirrosis, tres con fibrosis avanza-

da, dos con hepatitis crónica, uno con esteatosis moderada y dos con biopsia normal.

Las mutaciones en ambos cromosomas se identificaron en 45 pacientes (incluyendo 16 H1069Q/H1069Q), una mutación en 30 (incluyendo a 20 portadores H1069Q). No se identificaron mutaciones en 10 pacientes. Dado el pequeño número de enfermos no se logró documentar una correlación significativa fenotipo-genotipo.

Concluyen los autores que en la WD que inicia tardíamente el diagnóstico puede no establecerse. Sólo una tercera parte de los enfermos tenían una insuficiencia hepática moderada. La frecuencia de las mutaciones genéticas en WD no fueron diferentes en aquellos pacientes que iniciaron la enfermedad tempranamente. Deben existir otros factores distintos de las mutaciones ATP7B que pueden modificar la presentación fenotípica de WD.

Detection of caspase activity in the blood of patients with nonalcoholic fatty liver disease as a novel biomarker of disease severity.- Wieckowska A, et al. *Gastroenterology and Hepatology*. Cleveland Clinic Foundation. Cleveland, OH, USA.

Este trabajo señala la necesidad urgente de contar con métodos no invasivos para diferenciar a los pacientes con hígado graso no alcohólico (NAFLD) de aquéllos con lesiones más avanzadas como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), ya que hasta ahora sólo la biopsia hepática puede diferenciar con precisión estas dos fases de la enfermedad. Hacen mención que con anterioridad, ellos han demostrado que tanto la activación de caspasa 3 como la apoptosis de los hepatocitos son hallazgos patológicos prominentes en la NAFLD en humanos y que correlacionan con la gravedad de la enfermedad, ambas observaciones han sido confirmadas en estudios experimentales en animales y en humanos.

En este trabajo cuantifican la apoptosis de hepatocitos en el suero de pacientes con NAFLD utilizando una prueba serológica novedosa y no invasiva y haciendo la correlación con marcadores histopatológicos de la severidad de la enfermedad.

Estudiaron a 41 pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de NAFLD a quienes se les iba a hacer una biopsia hepática. En ese momento tomaron suero para medir la actividad de caspasa 3.

Dividieron a los pacientes en cuatro grupos de acuerdo con la severidad de los hallazgos histológicos de la biopsia hepática. Sus resultados muestran que la acti-

vidad de caspasa 3 estaba mucho más elevada en pacientes con NASH que en aquéllos con esteatosis hepática y que en los controles. Más aún, encontraron una correlación positiva estadísticamente significativa en los niveles de actividad de caspasa 3 y los estadios de fibrosis.

Concluyen este interesante trabajo demostrando que la determinación de los productos de degradación de la caspasa apoptótica en el suero logra diferenciar a NASH de la simple esteatosis y predice el estado de fibrosis hepática en pacientes con NAFLD. Éste puede ser un biomarcador de gran utilidad para conocer la gravedad del padecimiento.