

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Nuevos tratamientos para la infección por virus de hepatitis C y el proceso de fibrosis hepática

Alejandro Lugo-Baruqui¹, Carlos Alfredo Bautista López², Juan Armendáriz-Borunda^{1,2}.

Novel treatments for hepatitis C viral infection and the hepatic fibrosis

Hepatitis C virus (HCV) infection represents a global health problem due to its evolution to hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The viral pathogenesis and infectious processes are not yet fully understood. The development of natural viral resistance towards the host immune system represents a major challenge for the design of alternative therapeutic interventions and development of viral vaccines. The molecular mechanisms of hepatic fibrosis are well described. New alternatives for the treatment of patients with HCV infection and hepatic cirrhosis are under intensive research. New drugs such as viral protease inhibitors and assembly inhibitors, as well as immune modulators have been studied in clinical trials. Additional alternatives include antifibrotic drugs, which reverse the hepatic cellular damage caused by HCV infection. This review makes reference to viral infective mechanisms, molecular pathways of liver fibrosis and overviews conventional and new treatments for HCV infection and liver fibrosis (Rev Méd Chile 2009; 137: 280-8).

(Key words: Cirrhosis; Fibrosis; Hepacivirus; Hepatitis C, Chronic)

Recibido el 5 de noviembre, 2007. Aceptado el 26 de mayo, 2008.

¹Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara, México. ²OPD Hospital Civil de Guadalajara.

La infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) afecta a alrededor de 170 millones de personas en el mundo, representando alrededor de 3% de la población total¹. La infección por VHC tiene una prevalencia global casi 10 veces mayor al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con estimaciones de 300.000 casos nuevos de infección con VHC al año en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) con una mortalidad de entre 8.000 y 10.000 casos al año². Sus principales

complicaciones son la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (HCC). La principal vía de infección es la parenteral, ya sea por transfusiones de sangre o por el uso de drogas intravenosas, aunque en muchas ocasiones no se identifica un factor de riesgo³⁻⁴. Se estima que la mayoría de los individuos con infección por VHC nacieron entre 1945 y 1964 por lo que los pacientes con complicaciones crónicas de la infección aumentarán en los próximos años⁵.

ESCAPE INMUNOLÓGICO DEL VHC

Correspondencia a: Dr. Juan Armendáriz Borunda. Apdo. Postal 2-123, Guadalajara, Jal. 44281. Tel/Fax (0152) 33 1058-5317. E mail: armendbo@cucs.udg.mx

El genoma de VHC está constituido por una molécula de ARN de sentido positivo de aproxi-

madamente 9.600 nucleótidos, la cual produce una poliproteína dividida en proteínas estructurales (*core*, E1 y E2) y no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) junto con una proteína de unión entre los dos elementos (p7)³ (Figura 1). Dos regiones de la proteína de envoltura E2 constituyen las llamadas regiones hipervariables 1 y 2 y presentan una alta tasa de mutaciones⁶. La respuesta inmune innata y adaptativa es importante para el control inicial de la infección por VHC. Dentro de la respuesta innata se encuentra la producción de interferón tipo 1 α y β por las células NK (*natural killers*) las cuales actúan en la etapa inicial de la infección. Sin embargo, la respuesta celular es la que determina la evolución de la infección por VHC en el organismo. Inicialmente ocurre una activación policlonal de linfocitos T CD4 y CD8. Se sugiere que la reacción inicial de las células CD8 es de mayor importancia para reducir la viremia inicial. Una respuesta celular tardía o menos efectiva, reaccionando ante un menor número de epítopes virales, favorece la infección crónica viral. Esta respuesta inmune es la que responsable del daño celular que posteriormente desencadena el establecimiento del proceso de fibrosis hepática⁷.

Existen seis diferentes genotipos con diferencias epidemiológicas en la prevalencia de cada genotipo dependiendo el área geográfica. La prevalencia de los diferentes genotipos en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) es de 51,6% genotipo 1a,

26,5% genotipo 1b, 2,9% genotipo 2a, 9,8% genotipo 2b, 6,2% genotipo 3a, 1,5% genotipo 4 y 1,8% genotipo 6. Los genotipos de VHC difieren uno del otro por un margen de 31-33% en nucleótidos⁸. En México, el estudio de la prevalencia de genotipos en pacientes con infección crónica por VHC es similar, encontrando que el genotipo más frecuente fue el genotipo 1 (69%), seguido por el genotipo 2 (21,4%) y el genotipo 3 (9,2%)⁹. Conocer el genotipo infeccioso constituye una herramienta útil para la toma de decisiones terapéuticas de los pacientes.

La polimerasa de ARN del VHC no cuenta con una función de verificación en su lectura de los nucleótidos. Por lo tanto, la replicación de la hebra positiva de ARN se caracteriza por tasas de error que van de 1 en 10.000 a 1 en 100.000 bases copiadas. Cuando se combinan estas mutaciones con una tasa de replicación de 10^{12} viriones por día, en teoría se pudiera observar cada mutación posible dentro del genoma viral, lo que dificulta la respuesta inmunológica adaptativa¹⁰.

La región hipervariable 1 (HVR1) es una secuencia de 27 aminoácidos localizada en la región E2, la cual se piensa que es la que ocasiona la respuesta humoral, desarrollando los dominios específicos para la producción de anticuerpos contra el virus. Se cree que la misma presencia de los anticuerpos ocasiona presión sobre el virus, generando mutaciones que alteran tanto la HVR1 como la proteína core, marcando un proceso

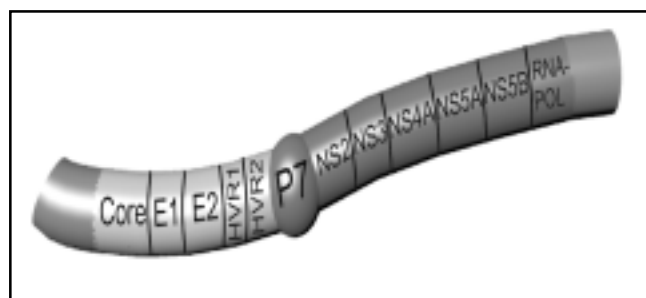


Figura 1. Poliproteína de VHC incluyendo sus proteínas estructurales y no estructurales. Dentro de las proteínas estructurales se muestra el sitio de presión inmunológica en la HVR1 (Hyper-variable region-1) en la región de E2 (envolope 2) donde a su vez se piensa que se realiza la unión con los receptores CD81 y SR-BI (scavenger receptor class B, type-I). Entre las proteínas estructurales se encuentra la proteína de unión p7 cuyo papel no está bien definido. En las proteínas no estructurales (NS) se identifica la región NS3, NS5A/B las cuales mutan para evadir la respuesta celular de CD4 y CD8, dichas regiones codifican la proteasa así como la ARN polimerasa y en la actualidad son objeto de intensa investigación.

evolutivo en el virus¹¹⁻¹². De igual manera, se han observado mutaciones en el genoma del VHC como métodos de escape del ataque de células T CD8+ y CD4+.

En un estudio realizado en pacientes con infección crónica por VHC, se estudiaron las secuencias de las proteínas no estructurales del genoma viral. En los resultados se encontraron polimorfismos virales asociados a la expresión de MHC tipo I, lo cual disminuye la respuesta de las células CD8¹³.

En otro estudio realizado en un modelo de chimpancé infectado con VHC, se le administró una vacuna viral recombinante contra las regiones NS3 y NS5A/B. Posteriormente se inoculó con el genotipo 1a de VHC observando un control inicial de la viremia. Sin embargo, posterior al control inicial de la viremia, los animales desarrollaron infección crónica. En un análisis longitudinal posterior, se encontraron mutaciones sin sentido (*missense mutation*) en las regiones NS3 y NS5A/B, sugiriendo escape mutacional del virus hacia la respuesta celular a la vacuna¹⁴.

La inmunidad celular posterior a la infección con VHC se caracteriza por mecanismos de defensa mediante vías específicas llamadas PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), necesarios para activar los factores de regulación de interferón (IRF) y para la producción de interferón (IFN) como respuesta inicial innata. Se ha descrito, sin embargo, la función de la proteasa NS3/4A que inhibe la producción de los IRF mediante la inactivación de las moléculas *Cardif* (*CARD adaptor inducing interferon beta*) y TIRF (Toll-interleukin 1 receptor domain-containing adaptor-inducing beta interferon)¹⁵⁻¹⁶. La mayoría de las respuestas virales ante el organismo ocurren en la etapa temprana de la infección por lo que es difícil su estudio, ya que la infección aguda pocas veces es diagnosticada en la práctica clínica por su sintomatología inespecífica y transitoria.

PROCESO DE FIBROSIS HEPÁTICA POR VHC

La fibrosis hepática es una respuesta de daño ante estímulos crónicos sobre el hígado que se caracteriza por un exceso de depósito de proteínas matriz extracelular (MEC), ocasionando una alteración estructural y funcional, con predominio de

colágena tipo I y en menor medida presencia de colágenas tipo III y IV¹⁷.

La relación de las células hepáticas estrelladas (HSC, por sus siglas en inglés "*hepatic stellate cells*") con los procesos de fibrosis está bien establecida. Posterior a una lesión hepática crónica por VHC, las HSC pierden su contenido de vitamina A, transformándose en células miofibroblásticas con mayor expresión de α -actina de músculo liso (α -sma) y proliferando, lo cual aumenta el número de células fibrogénicas en el hígado. Las HSC aumentan la producción de glicoproteínas y colágenas en la MEC debido al efecto de citocinas producidas por hepatocitos, células de Kupffer y leucocitos activados posterior a la infección por VHC¹⁸⁻¹⁹. Uno de los factores que promueven la activación de las HSC es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*). El PDGF activa las HSC mediante diversos mecanismos celulares que consisten en la activación de una amplia gama de proteínas incluyendo las MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), MEK (*mitogen induced extracellular kinase*) y ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) aumentando la proliferación celular y en algunas ocasiones, probables efectos carcinogénicos²⁰.

Otro factor importante es el TGF- β (*transforming-growth factor beta*), el cual se considera el inductor de fibrosis más potente. La acción de TGF- β e lleva a cabo mediante la activación de sus receptores T β R tipo I y tipo II. La activación del receptor T β R tipo I induce la fosforilación de los mediadores citoplasmáticos pertenecientes a la familia Smad. Una vez fosforiladas, las Smad son translocadas dentro del núcleo donde activan procesos de transcripción mediante su interacción física con elementos de respuesta en el ADN^{21,22}. Dentro de la familia Smad existen activadores como Smad2 y Smad3 los cuales se fosforilan y forman un complejo con Smad4 para activar las HSC. Los inhibidores de activación incluyen al Smad 7, el cual forma un complejo estable con el T β R tipo I y previene la interacción de Smad2 con Smad3 terminando su señalización²³⁻²⁴. El bloqueo de la señalización del T β R tipo II con receptores modificados sin actividad de cinasa de Ser/Thr (DeltaCyT-bRII) disminuyen la producción de Smad2 y Smad3 causando una disminución de expresión de mRNA de la colágena tipo I de hasta 5 veces menor a lo

normal²⁵. Dichas vías de señalización promueven finalmente el desarrollo de los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de fibrosis hepática y con alteraciones presentes también en el carcinoma hepatocelular²⁶.

EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

Cada paciente con infección crónica por VHC cuenta con una evolución distinta, ya que 5,9% de los pacientes infectados se clasifican como sujetos que desarrollan fibrosis lentamente (*slow fibrosers*) y 4,6% como pacientes que desarrollan fibrosis rápidamente (*very rapid fibrosers*). Los factores que disparan la progresión rápida de fibrosis incluyen a sujetos mayores de 40 años al momento de infección, hombres, aquellos que consumen 50 g de etanol/día, individuos infectados con VIH y en receptores de trasplantes de hígado²⁷. Las pruebas cuantitativas de ARN para VHC así como determinación de genotipo se deben de realizar para evaluación de opciones terapéuticas²⁸.

TRATAMIENTO ACTUAL

El tratamiento actual de pacientes con infección crónica con VHC ha cambiado desde el uso de monoterapia con interferón (IFN) alfa²⁹ hasta el

uso combinado de ribavirina³⁰. Posteriormente, con la introducción de interferones pegilados, se observó que el peginterferón alfa proporcionaba una mejor respuesta que el tratamiento con IFN convencional³¹⁻³².

El tratamiento actual para la infección con hepatitis crónica inducida por VHC consiste en IFN pegilado más ribavirina. En el estudio clásico realizado por Fried et al,³³ realizado en 1.121 pacientes, se encontró que el grupo tratado con IFN pegilado alfa-2a (pIFN alfa-2a) más ribavirina mostró una mejor respuesta viral sostenida (RVS) que aquellos en los otros grupos (65% vs 44% contra IFN alfa-2b más ribavirina y 56% contra 29% contra pIFN más placebo). Una respuesta viral sostenida se definió como la ausencia de ARN de VHC detectable 24 semanas posterior a la terminación del tratamiento.

Sin embargo, muchos pacientes no son candidatos para recibir el tratamiento de pIFN alfa-2a/ribavirina debido a sus contraindicaciones (Tabla 1)³⁴.

Están descritos diversos efectos adversos del tratamiento combinado (Tabla 2), requiriendo en ocasiones modificar la dosis del fármaco. En situaciones en que la dosis de pIFN alfa-2a y de ribavirina fueron modificadas debido a la presencia de efectos adversos relacionados a su uso como la neutropenia o la presencia de anemia hemolítica, la RVS se relacionó directamente a las dosis planeadas de pIFN alfa-2a/ribavirina que se administre a los pacientes. La RVS fue únicamente 7% en pacientes

Tabla 1. Contraindicaciones y efectos del uso de IFN pegilado alfa-2a más ribavirina para el tratamiento de la infección por VHC⁵²

Contraindicaciones para tratamiento	
Embarazo	Teratogenicidad, se recomienda uso de anticonceptivos durante tratamiento y 6 meses posterior al mismo
Lactancia	Transmisión a través de leche materna
Cardiopatía conocida	Aumenta el riesgo de arritmias o cardiomiopatía
Descompensación hepática	Puede empeorar con tratamiento, se recomienda vigilancia estrecha
Insuficiencia renal	Puede empeorar con tratamiento, se recomienda vigilancia estrecha
Anemia	Puede ser exacerbada por ribavirina
Neutropenia o trombocitopenia	Pueden ser exacerbados por IFN
Histológicas	Cirrosis hepática establecida

Tabla 2. Efectos adversos más frecuentemente reportados en pacientes que reciben tratamiento con IFN pegilado alfa-2a más ribavirina^{52,22}

Categoría	Síntomas
Hematológicos	Anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia
Músculo-Esquelético	Mialgias, artralgias
Constitucional	Síntomas gripales, fatiga, pirexia
Psicológico	Depresión, irritabilidad, labilidad emocional, ansiedad, alteraciones del sueño
Autoinmunes	Tiroiditis autoinmune
Gastrointestinales	Náusea

que recibieron al menos 80% de la dosis estándar de ambos medicamentos y de 0% en aquellos con dosis modificadas menores a 60%³⁵. Lo anterior confirma que la modificación de la dosis debido a intolerancia de efectos adversos afecta directamente el pronóstico de una RVS.

Otra desventaja del tratamiento actual consiste en el número de pacientes que recaen con infección por el VHC. Dichos sujetos mostraron una respuesta al final del tratamiento de 48 semanas que no se pudo mantener al terminar la intervención. Por otro lado, están los pacientes que no responden al tratamiento, los cuales no logran una disminución de 2 logaritmos al término de la semana 12 o una negatividad viral durante las primeras 24 semanas de tratamiento²⁷. Esto último probablemente esté relacionado con la infección por el genotipo Ia y Ib de VHC.

NUEVOS TRATAMIENTOS

Los nuevos tratamientos deben ofrecer un estado libre de infección, menos efectos adversos y mejor tolerabilidad. Los nuevos objetivos de numerosos compuestos son distintas partes del proceso de replicación viral. Algunos fármacos bajo investigación son los inhibidores de las proteasas virales, los inhibidores de ensamblaje viral y los inmunomoduladores.

Un fármaco que actualmente se encuentra en fase I es el VX-950 (telaprevir) el cual inhibe específicamente la proteasa de NS3/4A del VHC *in vitro*. En un estudio realizado por Reesnik y cols, se trataron pacientes con infección por VHC con

Telaprevir, encontrando actividad antiviral con disminución en las cargas virales en una cantidad mayor a 2 logaritmos (log) en 28 sujetos y mayor a 3 log en 26 de ellos, correspondiendo a 93% del grupo de intervención³⁶. En otro estudio en el que se administró Telaprevir más pIFN alfa-2a en pacientes con VHC genotipo 1, se obtuvo una reducción en el número de ARN de VHC de 5.50 log posterior a 14 días de tratamiento³⁷. Dicha sinergia alienta a futuras investigaciones en un mayor número de pacientes con infección por VHC.

Otro blanco terapéutico lo constituyen las proteínas estructurales del VHC y la inhibición del ensamblaje viral. Los inhibidores de la alfa-glicosidasa tipo I alteran el mecanismo de N-glicosilación, alterando por lo tanto el desdoblamiento de las glicoproteínas virales inhibiendo la morfogénesis viral y su infectividad³⁸. Actualmente se encuentran en fase IIa agentes como el celgosivir con resultados alentadores aunque prematuros, requiriendo estudios más amplios³⁹⁻⁴⁰.

Dentro de los inmunomoduladores, el IFN-beta ha sido evaluado en combinación con ribavirina en un ensayo clínico en pacientes con infección crónica por VHC. En el estudio se observaron resultados de RVS de hasta 57,5% en pacientes recibiendo terapia combinada con ajuste para pacientes con genotipo 1 de 46,3%, obteniendo por lo tanto resultados similares al tratamiento con IFN alfa⁴¹. Otros inmunomoduladores son los agonistas de TLR (*toll-like receptors*), especialmente de TLR-7. Los TLR son un grupo de moléculas intracelulares capaces de reconocer antígenos patógenos para inducir una respuesta

inmune. Los TLR 3, 7 y 9 son activados por la infección de VHC y como consecuencia se induce la producción de IFN, iniciando la respuesta celular y la activación de células Th1. En un estudio realizado por Horsmans y cols, se administró isatoribine, un agonista selectivo de TLR7, obteniendo una reducción de ARN de VHC en el plasma de 0,76 log en pacientes sin tratamiento previo. Por lo tanto, los agonistas de TLR-7 son otra opción novedosa que obtiene reducciones estadísticamente significativas de carga viral de VHC⁴².

TERAPIA BASADA EN MEDICAMENTOS ANTIFIBRÓTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS

Además de los blancos moleculares virales, existen fármacos que actúan sobre los procesos de inflamación y fibrosis en diferentes órganos.

Recientemente se ha descrito la importancia de la angiotensina II (AT-II) dentro del proceso de la fibrosis hepática. Se sabe que la AT-II es capaz de estimular la proliferación de las HSC activadas⁴³. Dicha proliferación aumenta la síntesis de colágena I, TIMP 1 dentro de la MEC, favoreciendo el proceso de fibrosis. En estudios clínicos que la intervención con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) así como los bloqueadores de sus receptores disminuyen la fibrosis hepática, mejorando a la vez la hipertensión portal secundaria⁴⁴⁻⁴⁵. Esta pareciera ser una estrategia que pudiera implementarse en pacientes con cirrosis hepática que ya presenten hipertensión portal independientemente de su etiología, sobre todo para evitar complicaciones como sangrado de tubo digestivo alto por ruptura de várices esofágicas. Debido a las diferencias en sus mecanismos de acción se ha empleado también la terapia combinada de IECA con IFN en pacientes con cirrosis mostrando una importante sinergia, disminuyendo los marcadores de fibrosis en plasma⁴⁶.

Otro fármaco estudiado es pirfenidone (PFD), el cual ha sido utilizado previamente para el manejo de fibrosis pulmonar idiopática y neurofibromatosis debido a sus características antifibróticas y antiinflamatorias⁴⁷⁻⁴⁸.

El PFD (*5-metil-1-fenil-2-1H-piridina-2-ona*) se ha estudiado en diferentes modelos de fibrosis

encontrando su actividad de supresión de citocinas proinflamatorias. En modelos de endotoxina en ratones se ha observado que PFD inhibe la producción de TNF- α , IFN-gamma, IL-6 y aumenta la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10⁴⁹. El PFD posee actividad antifibrótica en modelos de fibrosis hepática. A nivel celular se ha demostrado que PFD inhibe la proliferación de HSC inducida por el PDGF y TGF- β , sin afectar la viabilidad de las HSC⁵⁰.

Adicionalmente, PFD inhibe la acumulación de expresión de cadenas de mRNA de α (I), necesaria para la síntesis de colágena tipo I así como la inhibición de TIMP-1 (*tissue inhibitor metalloprotease-1*) y MMP-2 (*matrix metalloprotease-2*)⁵¹. Existe evidencia de que la MMP-2 se encuentra aumentada en modelos con cirrosis. El exceso de MMP-2 y de los procesos de degradación aumentan la producción y proliferación de las HSC y como mecanismo de retroalimentación positiva se aumenta la expresión de colágeno tipo I, promoviendo la fibrosis hepática. Por otra parte las actividades de las diferentes MMPs son inhibidas por los diferentes tipos de TIMPs (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4), siendo TIMP-1 el más importante en el proceso de fibrosis hepática⁵².

En modelos de cirrosis experimental en ratas se ha encontrado que PFD disminuye los niveles de aminotransferasas, bilirrubinas, reducción del número de las HSC y estimula la regeneración celular. A nivel molecular, también se observó disminución considerable en expresión de genes pro-fibrogénicos como colágena I, III y IV, TGF β -1, Smad-7, TIMP-1 y PAI-1⁵³ (Figura 2).

De esta manera, el PFD posee diversas propiedades antiinflamatorias y antifibróticas que actúan sobre los efectos del VHC sobre las HSC, las cuales tienen sustento racional y molecular para su aplicación en el tratamiento de cirrosis hepática. En un estudio realizado por Armendáriz-Borunda y cols., la administración de PFD a pacientes con cirrosis hepática inducida por el VHC, se administró PFD a 15 pacientes con cirrosis hepática inducida por VHC. Se observaron diferencias histológicas en 53,3% de los pacientes con reducción de 2 puntos o más en el índice de actividad histológica de Ishak, disminución de esteatosis en el 60% de los pacientes, así como regeneración hepática en 70% de ellos. La fibrosis se redujo hasta en 30% de los pacientes al final de

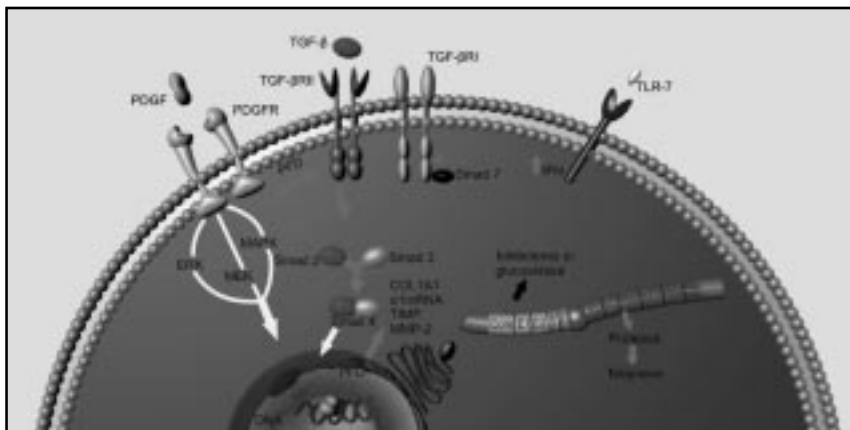


Figura 2. Vías celulares relacionadas con los mecanismos de acción de tratamientos en estudio. El PDGF (*Platelet-derived growth factor*) activa su receptor el cual activa las vías de ERK, MEK y MAPK induciendo la proliferación por señales al núcleo. El TGF-β (*Transforming growth factor-beta*) activa sus receptores ocasionando la activación de Smad2 y Smad3, induciendo a Smad4 a la activación de las HSC. Smad7 se une al TIR tipo I terminando su señalización. Se observa la poliproteína de ARN de VHC con los diferentes sitios de acción de los inhibidores de proteasa, de la polimerasa así como los inhibidores estructurales. Se muestra el efecto agonista sobre el TLR-7 (*Toll-like receptor 7*) para aumento de IFN. Finalmente se muestran los sitios de acción de PFD (Pirfenidone) bloqueando los efectos de PDGF, TGF-β, así como en la disminución de la expresión de genes pro-fibrogénicos. MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), MEK (*mitogen induced extracellular kinase*) y ERK (*extracellular signal-regulated kinase*).

los 12 meses de tratamiento. No se demostraron efectos adversos graves relacionados al tratamiento. De manera particular, se observó disminución de los niveles de ARN de VHC en 9 pacientes en una muestra tomada a los 6 meses. Sin embargo, ningún paciente logró una RVS. Se desconoce el mecanismo mediante el cual se disminuye la carga viral⁵⁴. Dicho estudio es el único que reporta con muestras histológicas mejoría en los marcadores de fibrosis y necroinflamación hepática en pacientes con intervención para VHC.

Actualmente, se lleva a cabo un estudio clínico, aleatorizado, con el uso de PFD comparado contra placebo en un mayor número de pacientes con cirrosis inducida por VHC con un seguimiento a dos años. Se esperan los resultados para la valoración de esta intervención.

CONCLUSIÓN

Los tratamientos actuales para VHC muestran un alto número de efectos adversos y pobre tolerancia disminuyendo así su respuesta terapéutica. Nuevos fármacos están siendo desarrollados, los cuales se concentran en bases moleculares contra mecanismos de replicación viral o vías de señalización celular. Otras estrategias consisten en el uso de fármacos antifibróticos y antiinflamatorios como el uso de IECAS o PFD en pacientes con fibrosis hepática inducida por infección por VHC. Se requiere de la revisión de más estudios aleatorizados antes de recomendar el uso rutinario de estos agentes para revertir el proceso de la fibrosis hepática.

Agradecimientos

Imágenes realizadas por Lic. Andrea Sánchez Valencia

REFERENCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION, HEPATITIS C-GLOBAL PREVALENCE (UPDATE). *Weekly Epidemiological Record* 1999; 74: 425.

2. RUSTGI VK. The epidemiology of Hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol* 2007, 42: 513-21.
3. LAUER M, WALKER D. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2001, 345; 41: 52.
4. SOZA A, LÓPEZ-LASTRA M. Hepatitis C en Chile: Magni-

- tud del problema. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 777-88.
5. ARMSTRONG GL, WASLEY A, SIMARD EP, MCQUILLAN GM, KUHNERT WL, ALTER MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006; 144: 705-14.
 6. LINDENBACH BD, RICE CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 2005; 436: 933-8.
 7. CARUNTU FA, BENEÀ L. Acute Hepatitis C Virus Infection, Diagnosis, Pathogenesis, Treatment. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15: 249-56.
 8. SIMMONDS P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus—15 years on. *J Gen Virol* 2004; 85: 3173-88.
 9. SÁNCHEZ-ÁVILA JF, GONZÁLEZ E, VÁZQUEZ V, SUÁREZ S, URIBE M. Geographical distribution of HCV genotypes in Mexico. *Ann Hepatol* 2007; 6: 156-60.
 10. TIMM J, ROGGENDORF M. Sequence diversity of hepatitis C virus: Implications for immune control and therapy. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4808-17.
 11. BOOTH JC, KUMAR U, WEBSTER D, MONJARDINO J, THOMAS HC. Comparison of the rate of sequence variation in the hypervariable region of E2/NS1 region of hepatitis C virus in normal and hypogammaglobulinemic patients. *Hepatology* 1998; 27: 223-7.
 12. CHRISTIE JM, CHAPEL H, CHAPMAN RW, ROSENBERG WM. Immune selection and genetic sequence variation in core and envelope regions of hepatitis C virus. *Hepatology* 1999; 30: 1037-44.
 13. TIMM J, LI B, DANIELS MG, BHATTACHARYA T, REYNOR LL, ALLGAIER R ET AL. Human leukocyte antigen-associated sequence polymorphisms in hepatitis C virus reveal reproducible immune responses and constraints on viral evolution. *Hepatology* 2007; 46: 339-49.
 14. PUIG M, MIHALIK K, TILTON JC, WILLIAMS O, MERCHLINSKY M, CONNORS M ET AL. CD4+ immune escape and subsequent T-cell failure following chimpanzee immunization against hepatitis C virus. *Hepatology* 2006; 44: 736-45.
 15. LI K, FOY E, FERREON JC, NAKAMURA M, FERREON AC, IKEDA M ET AL. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2992-7.
 16. MEYLAN E, CURRAN J, HOFMANN K, MORADPOUR D, BINDER M, BARTENSCHLAGER R ET AL. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 437: 1167-72.
 17. PARSONS CJ, TAKASHIMA M, RIPPE RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 79-84.
 18. WEINER FR, GIAMBRONE MA, CZAJA MJ, SHAH A, ANNONI Y, TAKAHASHI S ET AL. Ito-cell gene expression and collagen regulation. *Hepatology* 1990; 11: 111-7.
 19. GRESSNER AM. Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis. *Kidney Int Suppl* 1996; 54: S39-45.
 20. PINZANI M, MILANI S, GRAPPONE C, WEBER FJ, GENTILINI P, ABBOUD HE. Expression of platelet-derived growth factor in a model of acute liver injury. *Hepatology* 1994; 19: 701-7.
 21. VERRECCHIA F, MAUVIEL A. Transforming growth factor- β and fibrosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3056-62.
 22. FENG XH, DERYNCK R. Specificity and versatility in TGF- β signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 659-93.
 23. PIEK E, WESTERMARK U, KASTEMAR M, HELDIN C-H, VAN ZOELLEN EJ, NISTER M, TEN DIJKE. Expression of transforming-growth-factor (TGF)- β receptors and Smad proteins in glioblastoma cell lines with distinct responses to TGF- β 1. *Int J Cancer* 1999; 80: 756-63.
 24. HAYASHI H, ABDOLLAH S, QUI Y, CAI J, XU YY, GRIUMELL BW ET AL. The MAD-related protein Smad7 associates with the TGF β receptor and functions as an antagonist of TGF β signaling. *Cell* 1997; 89: 1165-73.
 25. HERNÁNDEZ-CAÑAVERAL I, GONZÁLEZ J, LÓPEZ-CASILLAS F, ARMENDÁRIZ-BORUNDA J. Amplified expression of dominant-negative transforming growth factor- β type II receptor inhibits collagen type I production via reduced Smad-3 activity. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 380-7.
 26. MATSUZAKI K, MURATA M, YOSHIDA K, SAKIMOTO G, UEMURA Y, SAKAIDA W ET AL. Chronic Inflammation Associated with Hepatitis C Virus Infection Perturbs Hepatic Transforming Growth Factor β Signaling, Promoting Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2007; 46: 48-57.
 27. POYNARD T, BEDOSSA P, OPOLON P FOR THE OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, AND DOSVIRC GROUPS. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
 28. STRADER DB, WRIGHT T, THOMAS DL, SEEFF LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
 29. HOOFNAGLE JH, MULLEN KD, JONES DB, RUSTGI V, DI BISCAGLIE A, PETERS M ET AL. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575-8.
 30. MCHUTCHISON JG, GORDON SC, SCHIFF ER, SCHIFFMAN ML, LEE WM, RUSTGI V ET AL. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
 31. ZEUZEM S, FEINMAN SV, RASENACK J, HEATHCOTE EJ, LAI MY, GANE E ET AL. Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis. *N Engl J Med* 2000; 43: 1666.
 32. HEATHCOTE EJ, SHIFFMAN ML, COOKSLEY WGE, DUSHEIKO GM, LEE SS, BALART L ET AL. Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673.
 33. FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY KR, SMITH C, MARINOS G, CONCALES FL JR ET AL. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.

34. WEIGAND K, STREMMEL W, ENCKE J. Treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1897-905.
35. HOWELL CD, JEFFERS LS, CASSIDY W, REDDY KR, HU S, LEE JS. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1 infections in black patients: safety, tolerability and impact on sustained virologic response. *J Viral Hepat* 2006; 13: 371-6.
36. REESNIK HW, ZEUZEM S, WEEGINK CJ, FORESTIER N, VAN VILET A, VAN DE WETERING DE ROOIJ J ET AL. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; 131: 997-1002.
37. FORESTIER N, REESINK HW, WEEGINK CJ, MCNAIR L, KIEFFER TL, CHU HM ET AL. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 640-8.
38. CHAPEL C, GARCÍA C, ROINGEARD P, ZITZMANN N, DUBUISSON J, DWEK RA ET AL. Antiviral effect of alpha-glucosidase inhibitors on viral morphogenesis and binding properties of hepatitis C virus-like particles. *J Gen Virol* 2006; 87(Pt 4): 861-71.
39. DURANTEL D, ALOTTE C, ZOULIM F. Glucosidase inhibitors as antiviral agents for hepatitis B and C. *Curr Opin Investig Drugs* 2007 Feb; 8(2): 125-9.
40. YOSHIDA EM, KUNIMOTO D, LEE SS, SHERMAN M, HEATHCOTE EJ, ENNS R. Results of a phase II dose ranging study of orally administered Celgosivir as monotherapy in chronic hepatitis C genotype-1 patients. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl 2): A-784.
41. CHAN HL, REN H, CHOW WC, WEE T. Interferon beta-1a Hepatitis C Study Group. Randomized trial of interferon beta-1a with or without ribavirin in Asian patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 315-23.
42. HORSMANS Y, BERG T, DESAGER JP, MUELLER T, SCHOTT E, FLETCHER SP ET AL. Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2005; 42: 724-31.
43. BATALLER R, GINES P, NICOLAS JM, GORBIG MN, GARCIA-RAMALLO E, GASULL X ET AL. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118: 1149-56.
44. BAIK SK, PARK DH, KIM MY, CHOI YJ, KIM HS, LEE DK ET AL. Captopril reduces portal pressure effectively in portal hypertensive patients with low portal venous velocity. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1150-4.
45. SCHNEIDER AW, KALK JF, KLEIN CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 334-9.
46. YOSHIJI H, NOGUCHI R, FUKUI H. Combined effect of an ACE inhibitor, perindopril, and interferon on liver fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2005; 40: 215-6.
47. AZUMA A, NUKIWA T, TSUBOI E, SUGA M, ABE S, NAKATA K ET AL. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
48. BABOVIC-VUKSANOVIC D, BALLMAN K, MICHELS V, MCGRANN P, LINDOR N, KING B ET AL. Phase II trial of pirfenidone in adults with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2006; 67: 1860-2.
49. NAKAZATO H, OKU H, YAMANE S, TSURUTA Y, SUZUKI R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 177-85.
50. DI SARIO A, BENDIA E, SVEGLIATI BARONI G, RIDOLFI F, CASINI A, CENI E ET AL. Effect of pirfenidone on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production. *J Hepatol* 2002; 37: 584-91.
51. DI SARIO A, BENDIA E, MACARRI G, CANDELARESI C, TAFFETANI S, MARZIONI M ET AL. The anti-fibrotic effect of pirfenidone in rat liver fibrosis is mediated by downregulation of procollagen alpha1(I), TIMP-1 and MMP-2. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 744-51.
52. ZHENG WD, ZHANG LJ, SHI MN, CHEN ZX, CHEN YX, HUANG YH ET AL. Expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hepatic stellate cells during rat hepatic fibrosis and its intervention by IL-10. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1753-8.
53. GARCÍA L, HERNÁNDEZ I, SANDOVAL A, SALAZAR A, GARCÍA J, ARMENDÁRIZ-BORUNDA J ET AL. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2002; 37: 797-805.
54. ARMENDÁRIZ-BORUNDA J, ISLAS-CARBAJAL MC, MEZA-GARCÍA E, RINCÓN AR, LUCANO S, SANDOVAL AS ET AL. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone. *Gut* 2006; 55: 1663-5.