

FDA: Detenido el ensayo de NM-283



Alan Franciscus, Redactor jefe

El 13 de julio de 2007, Idenix anunció que la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) había ordenado la detención de los ensayos clínicos de desarrollo de la valopicitabina (NM-283). La decisión de la FDA se basó en su análisis de los datos procedentes de la fase II de ensayo con respecto al perfil global de riesgos/beneficios del fármaco. Este compuesto lo estaba desarrollando Idenix en colaboración con Novartis.

ANÁLISIS DE RIESGOS Y BENEFICIOS

El perfil global de riesgos-beneficios es un análisis exhaustivo que evalúa si el riesgo de tomar un nuevo medicamento es aceptable frente a las ventajas potenciales que ofrece. En este caso, la FDA llevó a cabo un análisis de riesgos-beneficios basado en el programa clínico completo de la valopicitabina (que incluye los datos de los estudios clínicos procedentes del estudio de retratamiento y el estudio actual con pacientes sin experiencia terapéutica), y concluyó que las ventajas de la valopicitabina no compensaban sus toxicidades de tipo digestivo (náuseas, vómitos y diarrea).

La medida de la FDA fue toda una sorpresa, teniendo en cuenta los alentadores resultados preliminares del fármaco divulgados en junio (consulte el artículo de julio de 2007 en el *HCV Advocate*). Esos resultados preliminares indicaban que el 72,2% de los pacientes del grupo que tomaba la politerapia triple (valopicitabina, interferón pegilado y ribavirina) había conseguido un nivel indetectable del ARN del VHC (o una carga viral de menos de 20 logocopias/ml). En este estudio, sólo una persona abandonó el tratamiento por la aparición de efectos secundarios (de tipo digestivo) causados por la valopicitabina. Según informó Idenix, hubo otros dos pacientes que abandonaron la terapia, pero ello se debió a los efectos del interferón pegilado y la ribavirina.

Parece que a Idenix esta decisión también le pilló por sorpresa. Jean-Pierre Sommadossi, presidente y director ejecutivo de Idenix, comentó: "Tengo que decirles que nos sorprendió mucho – a Idenix y Novartis – su perspectiva". Idenix ha detenido de momento todos sus ensayos clínicos en los Estados Unidos sobre la valopicitabina, y está en conversaciones con Novartis acerca



EN ESTE NÚMERO

Toxicidad mitocondrial.....2

Consejos de Salud:
Una palabrita muy grande.....3

Conferencia DDW, 2ª parte.....5

Preparativos antes de la
discapacidad.....7

El Fenómeno de Raynaud.....11

del desarrollo de este compuesto en el futuro.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La valopicitabina ha tenido problemas desde el principio por los efectos secundarios de tipo digestivo. El año pasado, la FDA revisó el estudio clínico con pacientes sin experiencia terapéutica para reducir la dosis de valopicitabina de 800 mg a 200 ó 400 mg/día.

En la edición de junio de *HCV Advocate*, también abordé los próximos pasos que estaba proponiendo Idenix para continuar el desarrollo clínico de este compuesto. Entre ellos, destacaba la propuesta de usar medicación antiemética para evitar los vómitos y aliviar algunos efectos secundarios, así como el posible uso de otro antiviral directo contra el VHC. Idenix también estaba pensando en iniciar un nuevo estudio

sigue en la pág 9

Toxicidad mitocondrial

■■■
Liz Highleyman

La toxicidad mitocondrial describe el daño provocado por los medicamentos a las mitocondrias, pequeñas estructuras en el interior de las células que funcionan como “plantas generadoras” del organismo. La ribavirina, un componente de la politerapia estándar contra la hepatitis C, es uno de los fármacos que causan toxicidad a las mitocondrias.

Aunque la toxicidad mitocondrial grave no es frecuente entre las personas monoinfectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) que toman ribavirina como parte de su tratamiento con interferón, sí resulta más preocupante para los pacientes coinfectados con el VIH/VHC que utilizan además ciertos antirretrovirales.

¿QUÉ SON LAS MITOCONDRIAS?

Cada célula contiene cientos de miles de mitocondrias, encargadas de procesar las grasas y los azúcares de los alimentos y de combinarlas con oxígeno para crear un tipo de molécula que almacena energía, llamada trifosfato de adenosina (ATP); cuando el organismo la necesita, la ATP se descompone para liberar la energía almacenada.

Las mitocondrias portan su propio material genético – conocido como ADN mitocondrial, o ADNmt – que es diferente al ADN normal que se encuentra en el núcleo de las células. Cuando las mitocondrias se multiplican, pueden producirse mutaciones en su ADNmt. Si se acumulan demasiadas mutaciones, el material genético se deteriora y las mitocondrias dejan de realizar sus funciones normales,

lo cual puede desencadenar una amplia gama de síntomas.

Existen muchos factores que provocan daños mitocondriales, tales como ciertas sustancias tóxicas, el estrés oxidativo (generación de moléculas reactivas “radicales libres”) y la acumulación de mutaciones del ADNmt como parte del proceso de envejecimiento normal. Algunos estudios sugieren que el VHC y el VIH en sí pueden contribuir a la disfunción mitocondrial. Un estudio reciente, por ejemplo, halló una relación inversa entre la carga viral del VHC y la cantidad de ADNmt en las células mononucleares de la sangre periférica.

¿FÁRMACOS TÓXICOS PARA LAS MITOCONDRIAS?

Los análogos nucleosídicos son los fármacos que más provocan daños mitocondriales. Estos compuestos se asemejan a nucleótidos defectivos, las unidades estructurales del material genético. Las cuatro unidades estructurales del ADN son la adenina, la citosina, la guanina y la timina; en el ARN, el uracilo reemplaza a la timina.

La ribavirina es un análogo nucleosídico de la guanosina, lo que significa que es semejante al nucleótido natural de la guanina. La taribavirina (Viramidine) es un profármaco de la ribavirina, que se convierte en ribavirina al llegar al hígado. Algunos inhibidores experimentales de la polimerasa del VHC que están en fase de ensayo clínico son también análogos nucleosídicos, como la valopicitabina (NM283), el R-1626 y el MK-0608. El VHC-796 también es un inhibi-

dor de la polimerasa, pero funciona mediante un mecanismo distinto y no es un análogo nucleosídico. El telaprevir (VX-950) y el boceprevir (SCH 503034) son inhibidores de la proteasa del VHC, una clase de fármacos que no se ha asociado a la toxicidad mitocondrial.

Además, varios antirretrovirales empleados para tratar el VIH son también análogos nucleosídicos, como el AZT (Retrovir), el ddI (Videx), el d4T (Zerit), la lamivudina (3TC, Epivir) y el abacavir (Ziagen). Otro medicamento para el VIH, el tenofovir (Viread), es análogo nucleotídico, lo que significa que necesita menos pasos de asimilación en el organismo para alcanzar su forma activa. Junto con la lamivudina, existen otros dos fármacos aprobados para tratar la hepatitis B (VHB) – la telbivudina (Tyzeka) y el entecavir (Baraclude) – que también son análogos nucleosídicos, mientras que el adefovir (Hepsera) es un análogo nucleotídico.

¿CÓMO DAÑAN LOS FÁRMACOS A LAS MITOCONDRIAS?

Cuando esos virus se multiplican, lo que conlleva la creación de cadenas de material genético nuevas, las enzimas virales (ARN-polimerasa dependiente de ARN en el caso del VHC, transcriptasa inversa en el caso del VIH y ADN-polimerasa dirigida por ARN en el caso del VHB) pueden añadir por error un análogo nucleosídico o nucleotídico en la cadena, en lugar de un nucleótido normal, lo cual provoca la detención total del proceso. (Aunque la ribavirina es un análogo nucleosídico, no se sabe con certeza cómo funciona contra el VHC, ya que no parece actuar como un inhibidor de la polimerasa).

Por desgracia, los análogos nu-

sigue en la pág 4

Consejos de Salud:

Una palabrita muy grande



Lucinda Porter, Enfermera titulada

A principios de año, escribí un artículo sobre el poder de las palabras (*Consejos de Salud*, enero de 2007). Yo me dedico a escribir, así que naturalmente creo que las palabras son herramientas muy poderosas. El lenguaje quizás no sea tan fuerte como los medicamentos, pero está disponible sin receta.

Este mes, voy a centrarme en una palabra pequeña pero controvertida: *cura*. Cuando tienes una infección de garganta, tomas los antibióticos que te recetan, la infección desaparece, y estás curado. Este es el modelo tradicional de la medicina occidental. Se contrae una enfermedad, se recibe un tratamiento y después uno se cura. Por suerte para nosotros, muchas enfermedades pueden curarse.

Pero las afecciones víricas son en cierto modo más complicadas. El virus que provoca el herpes genital no tiene cura. Aunque hay medicamentos para reducir la gravedad de la enfermedad, el herpes se queda dentro del organismo para siempre. Puesto que el virus permanece latente y puede activarse en cualquier momento, no es una afección curable en el presente.

Algunos virus, como los que causan paperas y sarampión, remiten por sí mismos. El resultado es que uno queda inmunizado ante estas enfermedades. Esos virus no quedan latentes. Nuestros organismos curan esas enfermedades de forma natural. Nota: En ciertos casos, el sarampión, las paperas y otras enfermedades infantiles pueden ser muy graves, especialmente para los adultos. Existen vacunas contra esas afecciones.

La infección crónica con el virus de la hepatitis C (VHC) se resiste a la palabra *cura*. El resultado ideal en el tratamiento del VHC se denomina *respuesta viral sostenida* (RVS). Eso significa que el VHC no es detectable en la sangre durante un mínimo de seis meses después de la última dosis terapéutica. Aproximadamente la mitad de quienes finalizan el tratamiento logran ese mejor resultado posible: no mostrar indicios de VHC en la sangre.

Cuando ya no puede detectarse la presencia de VHC, ¿significa que ya está curado? Es probable que así sea. Contestamos esta pregunta con cautela porque no estamos totalmente seguros. La medicina tiene su propio argot bienintencionado que nos ayuda a seguir expresándonos con precisión cuando no tenemos una respuesta exacta. Por ello, usamos términos como RVS que nos ayudan a describir lo que sabemos sin asegurar lo que no sabemos. Creemos que el VHC no permanece latente en el organismo, pero no lo sabremos con certeza hasta que contemos con pruebas irrefutables.

Sin embargo, es posible que esto esté empezando a cambiar. En mayo de 2007, una presentación con carteles de la Conferencia sobre Enfermedades Digestivas (DDW) analizó los datos de seguimiento a los cinco años de finalizar el tratamiento. Swain y cols. evaluaron a 997 sujetos con RVS que habían recibido una terapia de peginterferón alfa-2a en monoterapia o en combinación con ribavirina. Concluyeron que la RVS bajo esas circunstancias es permanente en el 99% de los pacientes con el VHC crónico, lo cual da validez al concepto de ‘clínicamente curado’¹. Aquí nos encontramos, en blanco y negro, con una validación de la palabra *cura*.

Por cierto, de los ocho sujetos que dieron positivo al VHC durante el seguimiento, uno tenía un genotipo diferente al original, lo que indica que se trataba de una reinfección en lugar de una recaída. A los otros siete pacientes se les perdió la pista durante el período de seguimiento, por lo que no se pudo determinar con certeza su seroestado VHC.

Dejando de lado la ciencia, vamos a abordar la palabra *cura* desde otra perspectiva, la del Diccionario de la Lengua. *Cura* procede del latín *curare*, que significa cuidar. La primera acepción del verbo *curar* es “aplicar con éxito a un paciente los remedios correspondientes a la remisión de una lesión o dolencia”. La segunda definición del verbo es “conclusión de una enfermedad”. Como sustantivo, *cura* significa

sigue en la pág 4

PALABRITA

viene de la **pág 3**

“restablecimiento de la salud”.

Se puede defender que la RVS es una cura, basándonos en la definición de la palabra. Quizás eso es lo que vale, no una evidencia clínica, sino una respuesta emocional a la incertidumbre de vivir con un virus sobre el que seguimos recopilando pruebas.

En el segundo párrafo, definí nuestro modelo de “contraer una enfermedad, recibir tratamiento y curarse” como un concepto occidental. Otras tradiciones no se centran en la enfermedad, sino en la persona. Aunque ser humano siempre tiene un desenlace mortal, el hecho de ser humano no es una condición que requiera “curarse”. Lo de curar es para el bacon, el jamón y las enfermedades. La medicina occidental está integrando poco a poco algunas de estas prácticas holísticas procedentes de otras disciplinas de sanación. Las demás disciplinas, a su vez, están tomando algunas de las cosas buenas que ofrece la medicina occidental. Esa es una de las ventajas de vivir en una sociedad global.

Si nos fijamos en los modelos no occidentales, comprobamos que la discusión de la palabra *cura* es irrelevante. ¿Y si usáramos esta noción de forma radical y dejáramos de buscar fuera de nosotros para documentarnos sobre nuestra salud? ¿Somos lo bastante valientes para declarar el estado de nuestra propia salud? No es que esté sugiriendo que empeceemos a diagnosticarnos y tratarnos nosotros mismos. Lo que quiero decir es que nosotros podemos establecer los términos sobre quién nos dice si estamos en un estado de salud o enfermedad. Al fin y al

cabó, se trata de nuestro cuerpo y de nuestro futuro.

Una nota final para aquellos de ustedes que reciben un tratamiento y por fin escuchan la tan deseada frase “ya está usted curado”. Es posible que tarde un tiempo en creérselo. La salud es un proceso, tanto si estamos cayendo enfermos como si estamos recuperándonos. En ocasiones, las buenas noticias son tan difíciles de digerir como las malas. Eso es algo normal.

Si está en un grupo de apoyo, puede resultarle difícil expresar sus sentimientos. Los pacientes que han alcanzado una RVS pueden sentirse incómodos hablando sobre su ambivalencia. Tenemos la tendencia a compararnos con los demás, y podemos negar lo que sentimos nosotros. Es posible que nos digamos a nosotros mismos que las personas que están sufriendo o en mitad del tratamiento tienen problemas más importantes que los nuestros. Pero debemos tratar de no restar importancia a nuestros sentimientos. Hable con el grupo o con alguna persona, aunque sólo sea unos minutos. Lo que usted comparte hoy puede ser exactamente lo que otra persona necesite en el futuro.

¹ M. G. Swain; M. Lai; M. L. Shiffman; W. E. Cooksley; A. Abergel; A. Lin; E. Connell; M. Diago Sustained Virologic Response (SVR) Resulting From Treatment with Peginterferon Alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) Alone or in Combination with Ribavirin (COPEGUS®) is Durable and Constitutes a Cure: an Ongoing 5-year Follow-up Poster # 444 DDW May 2007

TOXICIDAD

viene de la **pág 2**

cleosídicos pueden interferir también en la producción de ADN en las células humanas, lo cual explica algunos de sus efectos secundarios. Esto es especialmente probable con el ADNmt, ya que las mitocondrias utilizan una enzima especial para copiar su material genético (la polimerasa-gamma), que puede utilizar accidentalmente análogos nucleosídicos/nucleotídicos con más probabilidad que la enzima que copia el ADN normal en el núcleo celular (ADN polimerasa). Además, a diferencia del ADN nuclear, las mitocondrias no tienen mecanismos para detectar y resolver este tipo de errores.

SÍNTOMAS DE LA TOXICIDAD MITOCONDRIAL

Los daños mitocondriales se han vinculado a una amplia variedad de síntomas. El resultado más evidente es la hiperlactatemia, o elevación del ácido láctico en la sangre. En condiciones normales, las mitocondrias usan oxígeno para producir ATP. Sin embargo, cuando las mitocondrias están dañadas, el organismo se sirve de una vía de energía alternativa, conocida como mecanismo anaeróbico, el cual produce ácido láctico como derivado. La hiperlactatemia se caracteriza por fatiga, náuseas, dolores musculares e insuficiencia respiratoria. En los casos más graves, puede progresar a una acidosis láctica que vuelve la sangre demasiado ácida y puede resultar mortal.

Hay varias otras manifestaciones que se han vinculado a la toxicidad mitocondrial, principalmente en pacientes con el VIH que han tomado ddI, d4T, o en especial los



sigue en la **pág 10**

Conferencia DDW, 2ª parte



Alan Franciscus, Redactor jefe

Este año, una de las ponencias más interesantes de la Conferencia sobre Enfermedades Digestivas (DDW) fue la del Dr. Stephen Harrison, que abordó el síndrome metabólico y el VHC, y más concretamente, la influencia de la resistencia insulínica en los resultados terapéuticos de los pacientes con el VHC.

Antes de profundizar en el efecto del síndrome metabólico y la resistencia insulínica sobre la progresión de la hepatitis C y los resultados terapéuticos, es importante comprender o definir dichos trastornos, y centrarnos en las distintas medidas que pueden tomar los pacientes para controlar, manejar e incluso mejorar esas afecciones.

¿QUÉ ES EL SÍNDROME METABÓLICO (SM)?

El síndrome metabólico es un grupo de enfermedades o factores de riesgo que aumentan las probabilidades de padecer cardiopatías, accidentes cerebrovasculares y diabetes.

El Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (en los EE.UU.) define el síndrome metabólico como la presencia de tres de las siguientes condiciones:

- exceso de peso alrededor del talle (más de 40 pulgadas o 101,5 cm en los hombres y más de 35 pulgadas o 90 cm en las mujeres)
- triglicéridos elevados (150 mg/dl o más)
- deficiencia de HDL, o colesterol "bueno" (menos de 40 mg/dl en los hombres y menos de 50

mg/dl en las mujeres)

- hipertensión arterial (130/85 mm Hg o más)
- glucemia elevada en ayunas (110 mg/dl o más)

Fuente: National Cholesterol Education Program, Tercer Informe del Panel de Expertos sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Elevado en Adultos (Panel III de Tratamiento en Adultos), National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Mayo de 2001.

¿QUÉ ES LA RESISTENCIA INSULÍNICA (RI)?

El páncreas produce y libera insulina tras ingerir alimentos para que las células puedan absorber y convertir la glucosa (carbohidratos/azúcar) en energía. En una persona con resistencia insulínica, la concentración normal de insulina no activa la absorción de la glucosa en las células, lo cual provoca un exceso de glucosa en el torrente sanguíneo. Cuando eso sucede, el páncreas produce y libera aún más insulina para contrarrestar el problema, pero el resultado es que se acumula demasiada insulina y glucosa en la sangre. La resistencia insulínica es además un trastorno que se considera prediabetes. Se calcula que cuando aparece resistencia insulínica, eso deriva en diabetes en un plazo de 10 años, a no ser que se realicen modificaciones en los hábitos de vida.

Existe una gran variedad de pruebas para diagnosticar la resistencia insulínica, tales como la prueba de tolerancia a la glucosa, la pinza hiperinsulinémica euglicémica y, más recientemente, el Modelo Homeostático (HOMA) y la

prueba QUICKI.

El tratamiento del síndrome metabólico y la resistencia insulínica consiste en hacer modificaciones en los hábitos cotidianos, especialmente dieta, ejercicio y medicamentos con receta para reducir y controlar la presión arterial, el colesterol y el azúcar en la sangre. Los estudios han hallado que la dieta y el ejercicio pueden prevenir la aparición de la diabetes tipo 2 y otras complicaciones de la resistencia insulínica y el síndrome metabólico, sólo con cumplir el objetivo de perder entre el 5 y el 7% del peso corporal.

EL FACTOR DE LA OBESIDAD

Es importante comprender el aumento de las tasas de obesidad en los Estados Unidos para entender el incremento de casos de síndrome metabólico y resistencia insulínica. En los 14 últimos años, la tasa de obesidad en los EE.UU. ha aumentado considerablemente. Un muestreo aleatorio de estados realizado en 1991 mostró que la obesidad se limitaba a cerca del 15% de la población. Pero en el año 2004, la tasa de obesidad en muchos estados había ascendido al 25%. Hoy en día, la obesidad afecta a más del 30% de la población en la mayoría de los estados, y se calcula que el 65% de la población estadounidense tiene sobrepeso. A escala mundial la situación es parecida, con unas tasas de obesidad que oscilan del 40 al 65%.

El problema es que la obesidad provoca muchos problemas de salud, entre ellos el síndrome metabólico. Por ejemplo, las tasas de obesidad en los Estados Unidos pueden correlacionarse directamente con el incremento de resistencia insulínica y diabetes, que contribuyen a la aparición de síndrome metabólico. En cuanto a su efecto

sigue en la pág 6

DDW

viene de la pág 5

sobre las enfermedades hepáticas, el síndrome metabólico contribuye a la formación de infiltraciones grasas en el hígado, que dan lugar a esteatosis o hígado graso. Sin embargo, no se sabe con certeza si la esteatosis produce resistencia insulínica o si la resistencia insulínica provoca esteatosis.

EL FACTOR DEL VHC

Hay muchos tratamientos nuevos para la hepatitis C en fase de desarrollo. El tratamiento de referencia actual es la politerapia de interferón pegilado más ribavirina. Estamos ante un período de desarrollo de fármacos muy alentador, con la promesa de que las nuevas terapias podrían tratar con eficacia a más pacientes sin provocar algunos de los efectos secundarios indeseados del tratamiento actual. No obstante, se sabe que el interferón pegilado con ribavirina seguirá usándose en combinación con los nuevos medicamentos para el VHC, al menos en el futuro más próximo. En los últimos años, hemos descubierto que existen muchos factores que influyen en el resultado terapéutico, como la raza, el sexo, el genotipo, la carga viral, la edad, la esteatosis, el alcance de los daños hepáticos, el síndrome metabólico y la resistencia insulínica.

Es importante tanto para los médicos como para los pacientes conocer la relación entre el resultado terapéutico y el síndrome metabólico o la resistencia insulínica, ya que esos trastornos pueden mejorarse en gran medida mediante modificaciones de los hábitos cotidianos, tales como seguir una dieta saludable y un programa de ejercicio.

La mejora de estas afecciones aumenta la probabilidad de obtener un buen resultado terapéutico sin tener que esperar a que finalicen los ensayos clínicos y las pruebas, ni a que la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) conceda la aprobación de los fármacos en fase de ensayo clínico. Estas estrategias son esenciales para los pacientes que no pueden esperar a recibir los nuevos medicamentos por la rapidez de progresión de su enfermedad, ya que si su tratamiento actual resulta eficaz, sólo con eso puede ralentizarse, detenerse e incluso invertirse la progresión de la enfermedad, incluso si no se alcanza una RVS. Dado que la politerapia de interferón pegilado y ribavirina será con toda probabilidad la base del tratamiento contra el VHC durante muchos años, estas estrategias ayudarán también a mejorar los resultados terapéuticos en el futuro.

ESTEATOSIS (HÍGADO GRASO)

No se ha establecido una relación directa entre el virus de la hepatitis C y la esteatosis, aunque ésta es más común en las personas con el VHC que en la población general. La excepción es el grupo con el genotipo 3 del VHC; la mayoría de los expertos creen que el genotipo 3 provoca directamente esteatosis. Es lógico apoyar esta teoría, ya que se ha hallado que cuando los portadores del genotipo 3 obtienen buenos resultados terapéuticos (e incluso en algunos casos aunque no respondan al tratamiento), el grado de esteatosis se reduce y en ocasiones hasta remite por completo. Eso no sucede con los portadores de otros genotipos.

Además, la esteatosis es más prevalente en los pacientes con el genotipo 3 que en los portadores de otros genotipos. Asimismo, se ha comprobado que los sujetos con el

genotipo 3 tienen más tejido hepático graso que los portadores de los demás genotipos: más del 60% entre los del genotipo 3, frente a menos del 30% entre los que tienen otros genotipos.

SÍNDROME METABÓLICO Y VHC

Es importante saber que los factores de salud de los afectados y la hepatitis C contribuyen al síndrome metabólico, debido a la relación entre esos factores y la progresión de la enfermedad por el VHC y el resultado terapéutico:

- La resistencia insulínica, la esteatosis la ENA (esteatohepatitis no alcohólica) reducen las tasas de respuesta virológica sostenida
- La esteatosis acelera la progresión de la fibrosis (un factor pronóstico negativo de respuesta terapéutica)
- La resistencia insulínica se ha asociado a una carga viral más elevada (un factor pronóstico negativo de respuesta terapéutica)
- La resistencia insulínica inhibe la respuesta inmunitaria innata = peor respuesta terapéutica (el interferón funciona mejorando la respuesta inmunitaria innata)

RESISTENCIA INSULÍNICA Y TRATAMIENTO CONTRA EL VHC

Un estudio español sobre el tratamiento de pacientes con el genotipo 1 del VHC halló un drástico descenso de las tasas de RVS entre los sujetos con resistencia insulínica en comparación con quienes no la tenían. Cuando se analizaron los distintos grados de resistencia insulínica, se observó que en el

sigue en la pág 9

Preparativos antes de la discapacidad



Jacques Chambers, CLU

Si usted está lidiando con la hepatitis C, es muy posible que un día se levante y se dé cuenta de que ya no puede ir al trabajo. Para la mayoría de los afectados, la infección va progresando gradualmente hacia la discapacidad. Debido a los aspectos emocionales que conlleva la situación, puede ser difícil juzgar cuándo ha llegado el momento de dejar de trabajar (consulte “El impacto emocional de dejar el trabajo por discapacidad” en el número de julio de 2007 de *HCV Advocate*). Casi todas las personas saben que llegarán a una situación de discapacidad laboral en algún momento del futuro.

Antes de que se acerque demasiado esa fecha, debe comprobar su red de seguridad e informarse sobre los programas que existen para continuar con su seguro médico y recibir unos ingresos mensuales. Entre ellos se incluyen los beneficios de su empleador, los seguros que usted puede contratar personalmente y los programas de asistencia social.

BENEFICIOS PARA LOS EMPLEADOS SOBRE LOS QUE DEBE INFORMARSE:

1. Normativa sobre las licencias pagadas por enfermedad (y otras formas de tiempo libre pagado): ¿Cómo se acumulan y cuánto tiene acumulado hasta ahora? No tome en cuenta el tiempo de vacaciones a no ser que su empresa sólo ofrezca un tipo de tiempo libre pagado; los beneficios por tiempo de vacaciones se otorgan por derecho, y se los pagarán íntegramente si le

despiden, lo cual no sucede con los días de licencia por enfermedad.

2. Normativa de su empresa sobre los permisos de ausencia por motivos médicos: Lo principal es saber durante cuánto tiempo su empresa va a continuar ofreciéndole sus beneficios, especialmente el seguro médico, y va a proteger su puesto mientras está fuera del trabajo por discapacidad.

3. Plan de discapacidad a corto plazo (DCP): ¿Cuándo comienza? ¿Cuánto paga? ¿Obliga a utilizar primero su licencia por enfermedad, o puede utilizar la licencia por enfermedad que le queda para cubrir la diferencia entre el porcentaje que paga el plan DCP y su salario completo? ¿Quién gestiona las reclamaciones de beneficios, el empleador o un administrador externo? ¿Cómo define el plan la “discapacidad total”?

4. Plan de discapacidad a largo plazo (DLP): ¿Cuál es el período de espera antes de que comiencen los beneficios (normalmente se inicia cuando se acaban los beneficios del plan DCP)? ¿Cuánto paga? ¿Cuál es su definición de “discapacidad total”? ¿Pone límites sobre cuánto tiempo va a pagar por su enfermedad (por ejemplo, límites sobre las discapacidades mentales o nerviosas, o la discapacidad resultante de síntomas “subjetivos”)?

5. Planes médicos, dentales y oftalmológicos: Es posible que ya haya usado estos beneficios y tenga una idea de cómo funcionan. La cantidad de tiempo que pueden continuar después de dejar el trabajo depende de la normativa de su empresa sobre los permisos de ausencia por motivos médicos.

¿Paga usted contribuciones de su propia nómina para alguno de esos beneficios? Si es así, deberá hacer gestiones para seguir pagándolas cuando deje de recibir su nómina.

6. Seguro de vida colectivo: Aunque no piense usarlo en un futuro cercano, debe comprobar si el plan contiene una cláusula de exención de la prima por discapacidad, la cual continuaría la cobertura sin tener que pagar las primas durante el período de discapacidad.

7. Plan 401(k) y otros planes de jubilación: ¿Cuáles son las cláusulas en caso de retirar dinero antes de tiempo por discapacidad? ¿Se puede retirar dinero sin sanciones (normalmente es así)? ¿Se puede retirar dinero mediante pagos periódicos? Si tiene un plan de pensiones definido en los beneficios, debe saber si existe la opción de obtener la jubilación anticipada o temprana para su caso.

8. Cualquier otro plan de beneficios que ofrezca su empleador: Casi todos los demás beneficios que ofrecen los empleadores finalizan cuando se regresa al trabajo activo, pero no está de más comprobarlo.

9. La práctica real de su empresa en otras situaciones de discapacidad. También es útil saber si su empresa ha hecho excepciones alguna vez a sus normativas escritas, y si es así, en qué circunstancias lo hizo. Cuanto más grande sea la empresa, más probable es que se adhiera a su normativa escrita. En cambio, con empleadores más pequeños, a veces la única indicación para saber cómo deciden los asuntos de licencias por enferme-

sigue en la pág 8

DISCAPACIDAD

viene de la pág 7

dad o permisos de ausencia por motivos médicos es conocer lo que han hecho en el pasado en casos similares.

NOTA: Cuando deje el trabajo, también es buena idea contar con un amigo en el lugar de trabajo que pueda mantenerle al corriente de los cambios que se produzcan mientras usted está fuera. Muchas empresas dejan de lado a los empleados discapacitados cuando hacen cambios en sus paquetes de beneficios, y eso es algo que usted debe saber a tiempo.

DÓNDE ENCONTRAR ESTA INFORMACIÓN

Los documentos que contienen esta información se presentan de formas muy variadas, y su empresa probablemente las denomina con términos similares a los siguientes:

- Benefit Plan Booklets (Folletos del Plan de Beneficios)
- Benefits Handbook (Manual de Beneficios)
- Employee Handbook (Manual del Empleado)
- Insurance Plan Booklet/Policy (Folleto/Póliza del Plan de Seguros)
- Employee Certificate/Booklets (Certificado/Folletos para los Empleados)
- Plan Descriptions (Descripciones del Plan)
- Summary Plan Description (Descripción abreviada del plan), o SPD

Independientemente de cómo lo llame la empresa, el gobierno federal lo denomina **Summary Plan Description** o **SPD**, y exige que los empleadores se lo entreguen a los empleados cuando empiezan a reci-

bir cobertura y **siempre que éstos lo soliciten.**

¿CÓMO PUEDO RECONOCER UNA DESCRIPCIÓN ABREVIADA DEL PLAN CUANDO LA VEA?

Las descripciones abreviadas de los planes son:

- Una descripción completa de los beneficios. Para explicar una de las coberturas de seguro, ocupa varias páginas, no uno o dos párrafos. Una SPD tiene de 20 a 30 páginas o más; un seguro de vida suele tener entre 5 y 10 páginas; los planes de discapacidad ocupan de 8 a 25 páginas.
- En una SPD, normalmente hay una sección hacia el final titulada **ERISA Requirements** o **ERISA Provisions**. Se llame como se llame, incluye lo siguiente:
 - Nombre del plan (como Flying Carpet Mfg., Inc. Employee Health Plan)
 - Número del Plan (suele empezar por 5, como 501, 502, 505)
 - Tipo de plan (contrato de seguro, plan de beneficios asistenciales financiado por los empleados, etc).
 - Administrador del plan (normalmente es la compañía de seguros o un administrador externo del plan, y a veces el propio empleador)
 - “Agent for Legal Service” (El agente para servicios legales es el lugar donde debe acudir con su documentación si alguna vez presenta una denuncia contra el plan). Esta sección es una buena pista, ya que casi siempre lo expresan de este modo, y solamente se incluye en las SPD. Si ve todo esto, puede tranquilizarse. Tiene la descripción abreviada de su plan.

NOTA: Aunque conserve las descripciones abreviadas de los planes que le entregaron cuando lo

contrataron, es buena idea solicitar otras nuevas para tener las versiones más actualizadas.

PROGRAMAS DE BENEFICIOS SOCIALES

1. Programas de discapacidad estatales – California, Hawai, Nueva Jersey, Nueva York, Rhode Island y las Islas Vírgenes tienen programas de discapacidad por ley que pagan beneficios semanales durante un máximo de doce meses, dependiendo del estado. Puede obtener información sobre dichos programas y los formularios de reclamación de beneficios en el departamento de desarrollo de cada estado.

2. Beneficios del Seguro Social – Consulte toda la información sobre los programas de discapacidad que ofrece el Seguro Social en www.ssa.gov y en los artículos incluidos en los archivos de su sitio Web. Es esencial que conozca el proceso de solicitud, ya que ello aumentará en gran medida la probabilidad de que le concedan la aprobación la primera vez que los solicite.

Cerca de tres meses antes de su cumpleaños, la Seguridad Social envía un informe de sus ingresos que resume todos los ingresos que haya notificado a la Seguridad Social y le indica la cantidad aproximada de su fondo de jubilación y sus prestaciones por discapacidad. Si no conserva su informe, puede pedirlo por Internet o llamando al número del Seguro Social, al 800-772-1213.

a. Prestación por Discapacidad del Seguro Social (SSDI) – Esta prestación está disponible para aquellas personas que hayan hecho aportaciones al Seguro Social a través de impuestos F.I.C.A. deducidos de su nómina y que no puedan trabajar

sigue en la pág 9

DISCAPACIDAD

viene de la pág 8

- hasta la edad de su jubilación.
- b. **Medicare** – Medicare está disponible para las personas discapacitadas una vez que hayan recibido la prestación SSDI durante veinticuatro meses.
- c. **Ingresos Complementarios del Seguro Social (SSI)** – Es un beneficio destinado a las personas que lo necesiten por no haber pagado la SSDI del Seguro Social o porque han pagado tan poco que su beneficio de SSDI está por debajo del límite mínimo exigido por el SSI, el cual varía según el estado. Para tener derecho a los beneficios de SSI, debe haber gastado casi todos sus ahorros y estar recibiendo pocos o ningunos ingresos.
- d. **Medicaid** – Es un programa de seguro médico destinado a las personas con una situación económica similar a la que se exige para el SSI. Sirve para complementar a Medicare o como prestación aislada para las personas que no cumplen los requisitos para recibir Medicare.
- 3. Seguro personal** – Repase sus pólizas para asegurarse de lo que ofrecen en caso de discapacidad. Si es necesario, pídale a su agente de seguros o a otra persona bien informada que lo revise.

Incluso si la discapacidad está a un año o más de distancia, es útil saber de antemano lo que va a pasar y qué beneficios tiene a su disposición en caso de que llegue a una situación.

NM-283

viene de la pág 1

en fase IIB con dosis escalonadas (200 y 400 mg) de valopicitabina en combinación con interferón pegilado más ribavirina, que en su opinión daría algunas respuestas concretas sobre las reacciones adversas y la eficacia de las dosis más bajas.

EL FUTURO DEL NM-283

Parece que el desarrollo futuro del NM-283 es dudoso. Mr. Sommadossi comentó que “estamos evaluando nuestras opciones para el programa, pero debo decirles que no soy optimista respecto al desarrollo de la valopicitabina en el futuro”. Mr. Sommadossi señaló además que él personalmente no cree que este compuesto se vaya a seguir desarrollando, pero que la decisión definitiva se tomará una vez que concluyan las conversaciones con Novartis.

DDW

viene de la pág 6

grupo de los portadores del genotipo 1 la RVS fue del 60% en quienes no tenían resistencia insulínica, frente al 30% en los sujetos que sí la tenían. El Dr. Harrison señaló que en los pacientes con un grado avanzado de resistencia insulínica la RVS descendió hasta el 20%.

Tratamiento de la resistencia insulínica

No se han realizado estudios concluyentes que demuestren que la medicación para reducir los lípidos, para controlar la diabetes o para otras afecciones sea útil como tratamiento de la resistencia insulínica en los pacientes con hepatitis C. El único método demostrado que tenemos en estos momentos es la modificación de los hábitos de vida, mediante dieta y ejercicio.

El Dr. Harrison recomendó realizar pruebas de resistencia insulínica como parte de la batería de analíticas entre los pacientes que se estén planteando iniciar un tratamiento, además de informar a los pacientes sobre la mayor o menor probabilidad en su caso de responder a la terapia. Se resaltó que el hecho de perder el 5% del peso corporal antes de tratarse puede por sí solo aumentar espectacularmente las probabilidades de que el tratamiento resulte eficaz. Estas modificaciones, incluso si solamente se llevan a cabo tres meses antes de iniciar el tratamiento, pueden mejorar la probabilidad de responder a la terapia.

TOXICIDAD

viene de la pág 4

dos fármacos juntos. Las más destacadas son las lesiones nerviosas (neuropatía periférica), la lipoatrofia (pérdida de grasa en la cara y las extremidades) y la pancreatitis (inflamación del páncreas). Además, cada vez hay más pruebas de que la toxicidad mitocondrial puede influir en trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2.

Asimismo, se considera que los daños mitocondriales son los causantes de un tipo de toxicidad hepática, en la cual pequeñas partículas de grasa se acumulan en los hepatocitos. Esta toxicidad, conocida como esteatosis microvesicular, es diferente a la esteatosis macrovesicular más común (acumulación de burbujas de grasa de mayor tamaño) que se observa con frecuencia entre los pacientes con hepatitis C crónica, en especial en los portadores del genotipo 3. Las personas con enfermedades hepáticas preexistentes corren un riesgo más alto de sufrir toxicidad hepática derivada de los medicamentos, y los daños mitocondriales podrían explicar la elevada proporción de esteatosis—el 69% según un estudio—que se encuentra en los pacientes coinfectados con el VIH/VHC, en particular entre los que toman ddI o d4T.

No existe ningún tratamiento definitivo para la toxicidad mitocondrial, aparte de dejar de tomar los medicamentos que la provocan. No obstante, se han estudiado varios suplementos nutricionales para aliviar los daños mitocondriales, tales como vitaminas con el complejo B, antioxidantes, N-acetil-cisteína, L-carnitina, ácido alfa-lipoico, mitoquinona (MitoQ) y mitocnol (NucleomaxX).

CÓMO EVITAR LA TOXICIDAD MITOCONDRIAL

Como señalamos anteriormente, la mayoría de los pacientes mono infectados con el VHC no sufren toxicidad mitocondrial por tomar la politerapia de ribavirina e interferón pegilado. El principal efecto secundario de la ribavirina, la anemia hemolítica, no parece estar relacionado con la disfunción mitocondrial.

En cambio, los pacientes coinfectados con el VIH/VHC deben tener cautela a la hora de combinar ribavirina con medicamentos anti-retrovirales que también pueden causar daños mitocondriales, ya que es mucho más probable que haya toxicidad cuando se toman juntos estos dos tipos de fármacos. Se han observado indicios de toxicidad mitocondrial sintomática en cerca del 5% de los pacientes coinfectados que participan en los ensayos APRICOT y RIBAVIC, que evalúan el interferón pegilado más ribavirina, en especial entre aquellos que estaban tomando también ddI. En un ensayo clínico español más reciente, el 18% de los participantes mostraron hiperlactatemia; dos pacientes fallecieron y otros cuatro dejaron de tomar ribavirina por este motivo.

En el año 2003, la Agencia Estadounidense del Medicamento divulgó el aviso de que el ddI y la ribavirina “deben coadministrarse con precaución”, después de que el Sistema de Notificación de Efectos Secundarios de la agencia revelara una quintuplicación en las manifestaciones de toxicidad mitocondrial entre los pacientes que tomaban dicha combinación. Los autores de las últimas pautas internacionales para el tratamiento de la coinfección por el VIH/VHC fueron más lejos, afirmando que el ddI “nunca debe emplearse” con ribavirina.

Aunque hay menos indicios de que exista un riesgo más alto de toxicidad mitocondrial en los sujetos que toman d4T más ribavirina, muchos expertos opinan que lo sensato es evitar también esta combinación. Entre los análogos nucleosídicos/nucleotídicos utilizados contra el VIH, el abacavir y el tenofovir son los que menos probabilidades tienen de provocar daños mitocondriales. (La politerapia de AZT y ribavirina también debe evitarse, ya que ambos fármacos pueden causar anemia). Pero un reciente estudio halló que, aunque el tratamiento de la hepatitis C mejoró la concentración de ADNmt en los pacientes coinfectados, eso no sucedió con quienes tomaban terapia antirretroviral, a pesar de que ninguno de ellos estaba utilizando ddI y sólo el 16% tomaba d4T. Estos resultados llevaron a los investigadores a sugerir que, si es posible, debería demorarse el tratamiento contra el VIH hasta haber finalizado la terapia para la hepatitis C.

En los estudios realizados hasta la fecha, ha habido pocos indicios de que los análogos nucleosídicos experimentales contra el VHC, como la valopicitabina y el R-1626, causen toxicidad mitocondrial. Sin embargo, existe el potencial de que aparezca toxicidad aditiva si estos fármacos se usan con ribavirina, o se toman conjuntamente, y esto es algo que los investigadores deben estudiar a partir de ahora en los ensayos clínicos. También es necesario tener precaución cuando estos compuestos se prueben en pacientes coinfectados con el VIH/VHC que estén tomando antirretrovirales de la misma clase.

Bibliografía

- Bani-Sadr F et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial

sigue en la pág 11

TOXICIDAD

viene de la pág 10

toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *JAIDS* 40: 47-52. September 1, 2005.

- Kakuda T and Brinkman K. Mitochondrial toxic effects of ribavirin. *The Lancet* 357: 1802-1803. June 2, 2001.
- Korenaga M et al. Mitochondrial dysfunction in hepatitis C. *Journal of Clinical Gastroenterology* 39: S162-166. April 2005.
- Lafeuillade A et al. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *The Lancet* 357: 280-281. January 27, 2001.
- De Mendoza C et al. Mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients with chronic hepatitis C and effect of pegylated interferon plus ribavirin therapy. *AIDS* 21: 583-588. March 12, 2007.
- McGovern et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clinical Infectious Diseases* 43: 365-372. August 1, 2006.
- Soriano V et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 21: 1073-1089. May 31, 2007.



El Fenómeno de Raynaud



Alan Franciscus, Redactor jefe

En las personas con hepatitis C, el fenómeno de Raynaud está causado por la crioglobulinemia derivada del VHC. Se desconoce la prevalencia de esta enfermedad en la población con hepatitis C, pero se cree que es poco frecuente. Sin embargo, un estudio comprobó que entre las personas con crioglobulinemia derivada del VHC, el 30% tiene también el fenómeno de Raynaud.

Se trata de una afección dolorosa que afecta a los vasos sanguíneos de los dedos de manos y pies, las orejas y la nariz. Cuando afecta a los dedos de las manos es fácil de diagnosticar, ya que las yemas se vuelven blancas. El diagnóstico se realiza a través de determinadas pruebas de laboratorio (para enfermedades autoinmunitarias) y mediante exploración física.

La enfermedad afecta más a las mujeres que a los hombres; cerca del 75% de todos los casos diagnosticados corresponden a mujeres entre 15 y 40 años. Se calcula que entre el 5 y el 10% de la población estadounidense padece el fenómeno de Raynaud.

La afección se divide en dos tipos: primaria y secundaria. La *primaria* es la forma más leve, ya que no procede de otra enfermedad ni problema de salud subyacente. La *secundaria* es menos común que la primaria, pero se considera más grave y está causada por otra enfermedad o afección.

Se desconoce el motivo del fenómeno de Raynaud, pero se considera una enfermedad autoinmunitaria y se ha vinculado con la crioglobulinemia, el hipotiroidismo, el escleroderma, el lupus y el

síndrome de Sjögren, así como con la exposición ocupacional a toxinas y a factores ambientales (temperaturas frías) y ciertos medicamentos, y puede desencadenarse por estrés emocional.

A continuación ofrecemos algunas estrategias para controlar el fenómeno de Raynaud:

- Tome medidas lo antes posible a la primera señal de que va a sufrir un ataque:
 - Calientese las manos y los pies
 - Si la temperatura exterior es fría vaya lo antes posible a un lugar caldeado para entrar en calor
 - Ponga las manos y los pies bajo el grifo de agua caliente o introdúzcalos en agua caliente
 - Reduzca el nivel de estrés inmediato
- Deje de fumar; la nicotina baja la temperatura de la piel y puede empeorar la afección
- Controle el estrés mediante biorregulación, meditación y ejercicios de respiración profunda
- El ejercicio puede mejorar el estado de salud general y reducir el estrés
- Consulte con regularidad al médico

El tratamiento médico del fenómeno de Raynaud consiste en la administración de bloqueantes de los canales de calcio y de diversas pomadas por vía tópica. Un estudio publicado en 2005 halló que el sildenafil (Viagra) mejora la circulación y alivia los síntomas de la enfermedad.



Para Vivir Positivamente. Sintiéndose Bien.



**HEPATITIS C
SUPPORT PROJECT**

**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.

© 2007 Hepatitis C Support Project



www.hcvadvocate.org

HCSF

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