



RVS y Progresión de la Enfermedad

—Alan Franciscus, Redactor jefe

En la edición correspondiente a enero de 2008 del *HCV Advocate* ofrecimos un artículo centrado en los resultados de ciertos estudios clínicos grandes, los cuales revelaron el escaso efecto del tratamiento con dosis bajas de interferón pegilado a largo plazo sobre el resultado clínico de la progresión de la enfermedad por el VHC. No obstante, otro estudio clínico publicado en 2007, “Sustained Virologic Response and Clinical Outcome in Patients with Chronic Hepatitis C and Advanced Fibrosis”, alienta la esperanza de que los tratamientos eficaces sí pueden prevenir la progresión de la enfermedad.

Dicho estudio es un análisis retrospectivo realizado en 5 centros hepatológicos de Europa y Canadá. La cantidad total de participantes fue de 479; de ellos, 131 (el 27%) recibieron una monoterapia de interferón, otros 130 (el 27%) interferón más ribavirina, 10 pacientes (el 2,1%) una monoterapia de interferón pegilado y 208 sujetos (el 43%) recibieron interferón

pegilado más ribavirina. En total, 142 pacientes (el 30%) **alcanzaron** la RVS y 337 (el 70%) **no alcanzaron** una RVS. Todos los pacientes tenían fibrosis avanzada o cirrosis (en grados 4 a 6 según la clasificación Ishak) determinada mediante biopsia.

El propósito del estudio era comparar la incidencia de acontecimientos adversos en el grupo con RVS frente a la del grupo sin RVS. Los acontecimientos adversos se definieron como insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular (CHC-cáncer de hígado), o necesidad de realizar un trasplante de hígado.

Los autores hallaron que sólo 4 pacientes de quienes habían alcanzado la RVS mostraron 1 resultado adverso, en contraste con 83 sujetos del grupo sin RVS, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos al cabo de 5 años. Solamente hubo 1 caso de muerte por hepatitis C en el grupo con RVS, frente a 16 fallecimientos en el grupo sin RVS. Además, 18 pacientes del grupo sin RVS tuvieron que some-

terse a trasplantes de hígado, frente a ninguna persona en el grupo con RVS. 42 sujetos sufrieron insuficiencia hepática en el grupo sin RVS, frente a ninguna persona en el grupo con RVS. 3 pacientes tuvieron CHC o cáncer de hígado en el grupo con RVS, frente a 32 sujetos en el grupo sin RVS.

Los autores comentaron que «nuestro hallazgo de que la terapia proporciona beneficios clínicos a largo plazo en los pacientes con una respuesta virológica sostenida puede ayudar a cambiar las actitudes actuales en la realización de pruebas de detección del VHC entre las personas que corren riesgo de contraer hepatitis C».

Otra conclusión importante de este estudio es que los pacientes que consiguen alcanzar la RVS deben seguir siendo monitorizados para descartar complicaciones futuras aunque el riesgo de complicaciones sea bajo.

Ann Intern Med 2007 Nov 20;147:677

EN ESTE NÚMERO

Resultados del Estudio IDEAL	2
Ajuste de la Duración del Tratamiento Basado en la Respuesta Inicial	3
Consejos de Salud: <i>Sangre 101</i>	5
¿Una Cura para la Cirrosis?	7

Resultados del Estudio IDEAL

—Alan Franciscus, Redactor jefe

Los resultados del estudio clínico IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs. Flat Dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy) han sido divulgados por Schering en enero de 2008. Se trata de un estudio ordenado por la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) que busca determinar cuál es la dosis más eficaz de Peg-Intron (1,5 mcg/kg/semana, o bien 1,0 mcg/kg/semana) como tratamiento de la hepatitis C en politerapia con ribavirina. En el diseño del estudio, Schering añadió un grupo de participantes para comparar la eficacia de Peg-Intron (más ribavirina) frente a Pegasys (más ribavirina). Esta parte del ensayo se ha presentado como un estudio comparativo directo de los dos interferones pegilados existentes, pero como explicaré más adelante no puede considerarse como tal, ya que el diseño era defectuoso en ese aspecto.

Se evaluó a 3.070 portadores del genotipo 1 del VHC a lo largo de los Estados Unidos sin experiencia terapéutica previa, y se les distribuyó aleatoriamente en tres grupos de tratamiento:

- Grupo A: Peg-Intron: 1,5 mcg/kg/semana y Rebetol (ribavirina): 800-1.400 mg/día
- Grupo B: Peg-Intron: 1,0 mcg/kg/semana y Rebetol (ribavirina): 800-1.400 mg/día
- Grupo C: Pegasys: 180 mcg/semana y Copegus (ribavirina): 1.000/1.200 mg/día

Todos los participantes fueron tratados durante 48 semanas con un período de seguimiento de 24 semanas, que es el ciclo estándar para los portadores del genotipo 1. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las características de los pacientes.

Las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) divulgadas en el comunicado de prensa fueron las siguientes:

- Grupo A: 40%
- Grupo B: 38%
- Grupo C: 41%

Además, se señaló que las reacciones adversas globales, o efectos secundarios observados, fueron similares en los tres grupos.

Esos resultados fueron los más destacados, lo que significa que no se contaba con más información en ese momento aparte de las tasas de RVS. Además, no se ofrecieron los valores p, o intervalos de confianza, lo cual nos habría dado una mejor idea de si los resultados son estadísticamente significativos. Sin embargo, sí se indicó que se enviarán más datos para publicarlos con reseñas de expertos y para presentarlos en los próximos congresos médicos. Está previsto que Schering divulgue más información durante la conferencia de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), que se celebrará en abril de 2008.

CONCLUSIÓN

CONCLUSIÓN:

Los datos más destacados sugieren que la eficacia de Peg-Intron a la dosis más baja de 1,0 mcg/kg es como mínimo equivalente a la dosis más elevada de 1,5 mcg/kg.

Los resultados que compararon Peg-Intron frente a Pegasys se han presentado como si fueran un estudio comparativo directo. Sin embargo, como mencioné anteriormente, la parte del estudio que comparó Peg-Intron y Pegasys estaba mal diseñada, ya que en realidad la dosis de ribavirina administrada a los participantes que tomaban Peg-Intron era diferente a la que recibieron los sujetos que tomaban Pegasys. Por ejemplo, en los grupos que tomaron Peg-Intron,

la dosis de Rebetol (ribavirina) fue de 800 – 1.400 mg/día (en función del peso corporal), pero la dosis de Copegus (ribavirina) en el grupo de Pegasys fue de 1.000-1.2000 mg/día (en función del peso corporal). Además, el calendario de reducción de las dosis para el grupo de Peg-Intron era diferente al del grupo de Pegasys. Este aspecto es muy importante, ya que en los últimos años hemos comprobado que tomar la dosis óptima de ribavirina es uno de los factores más importantes para lograr una RVS. Por otra parte, el calendario de reducción de las dosis de ribavirina también influye en el uso de factores de crecimiento para tratar la anemia provocada por la ribavirina. Por úl-

timo, en el comunicado de prensa de Roche se señaló que el grupo de Pegasys no tenía ocultación, lo cual puede crear el potencial de sesgos en los pacientes o los médicos.

La FDA es la institución del gobierno que autoriza todos los diseños de los estudios clínicos que se realizan en los Estados Unidos. Es evidente que alguien en la FDA se había quedado dormido cuando autorizó el tercer grupo de estudio. En el futuro, se espera que la FDA asuma una actitud más proactiva a la hora de determinar y autorizar un estudio adecuado que ofrezca a los médicos y pacientes información más relevante desde el punto de vista clínico.



Ajuste de la Duración del Tratamiento Basado en la Respuesta Inicial

—Liz Highleyman

La politerapia de interferón pegilado (Pegasys o PegIntron) más ribavirina en función del peso corporal durante 24 semanas (con los genotipos del VHC 2 y 3) ó 48 semanas (con el genotipo 1) es el tratamiento estándar para la hepatitis C crónica. Sin embargo, cada vez más estudios sugieren que podría ser mejor emplear ciclos menos estandarizados.

El tratamiento estándar, determinado a través de estudios clínicos grandes, representa la mejor opción para el conjunto de la población general, pero puede no ser óptimo para algunos pacientes concretos. Teniendo en cuenta los molestos efectos

secundarios y el elevado coste de las terapias con interferón, los pacientes y médicos preferirían que el tratamiento durara lo justo para curar la hepatitis C, ni más ni menos tiempo.

Varios estudios recientes han mostrado que algunos pacientes que responden con rapidez pueden alcanzar la respuesta virológica sostenida (RVS) con un tratamiento más corto de lo habitual, mientras que otros sujetos de respuesta lenta pueden precisar ciclos más largos. La velocidad a la que desciende la carga viral al principio del tratamiento es uno de los principales factores a la hora de pronosticar la duración adecuada de la terapia.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO SEGÚN LA RESPUESTA INICIAL

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO SEGÚN LA RESPUESTA INICIAL

En un estudio publicado en la edición de enero de 2008 de la revista *Hepatology*, Alessandra Mangia y cols. exploraron si los ciclos más cortos podrían ser suficientes para los portadores del genotipo 1 que muestran una respuesta virológica rápida (RVR), o carga viral indetectable en la Semana 4. Cerca de 700 participantes fueron tratados con dosis estándar de Pegasys o PegIntron más 1000-1200 mg/día de ribavirina en función del peso corporal. Un grupo fue aleatorizado para recibir el ciclo estándar de 48 semanas y los demás participantes fueron tratados durante 24, 48 ó 72 semanas, dependiendo de si su carga viral se había vuelto indetectable en la Semana 4, la Semana 8 o la Semana 72, respectivamente.

Hubo una proporción similar de sujetos que mostraron por primera vez una carga viral indetectable en la Semana 4 (27%) y en la Semana

8 (28%), y el 11% lo logró en la Semana 12. En conjunto, el 45% de quienes siguieron el ciclo estándar y el 49% de los sujetos con ciclos de duración variable alcanzaron la RVS. Entre los pacientes que consiguieron un ARN del VHC indetectable por primera vez en la Semana 4, el 87% de los del grupo con un ciclo estándar y el 77% de quienes siguieron un ciclo variable lograron finalmente una RVS. Sin embargo, el subconjunto de pacientes dentro de este grupo que mostró una carga viral alta al comenzar el tratamiento obtuvo mejores resultados con el ciclo de 48 semanas que con el de 24 semanas (RVS en el 87% frente al 73%). Entre los sujetos que alcanzaron un nivel indetectable del ARN del VHC en la Semana 8, las tasas de RVS fueron similares en los grupos con el ciclo estándar y con duración variable (48 semanas): el 70% frente al 72%. Pero entre los participantes de respuesta más lenta (en la Semana 12) las tasas de RVS fueron del 38% en quienes siguieron un ciclo

estándar y del 64% en el grupo de duración variable (72 semanas), lo que demuestra que el tratamiento más largo es más beneficioso para ellos.

Aunque no se haya estudiado tan a fondo, parece que la eliminación del VHC en fases aún más tempranas también pronostica los resultados finales del tratamiento. En el actual estudio GET-C, al evaluar el tratamiento ampliado entre portadores del genotipo 3 con una carga viral alta al inicio de la terapia, la respuesta virológica ultrarrápida en la Semana 2 pronosticó la RVS con una precisión del 93%.

TRATAMIENTO MÁS LARGO PARA EL GENOTIPO 1

En un artículo publicado en diciembre de 2007 en la revista *Hepatology*, Brian Pearlman y cols. evaluaron específicamente si los ciclos más largos de tratamiento aumentarían las probabilidades de

SIGUE EN LA PÁG 4

Ajuste de la Duración VIENE DE LA PÁG 3

lograr una RVS en los portadores del genotipo 1 sin experiencia terapéutica previa clasificados como “lentos en responder”, lo cual se definió como una reducción de 2 logocopias como mínimo pero con el ARN del VHC todavía detectable en la Semana 12 e indetectable a partir de la Semana 24.

La respuesta al tratamiento para la hepatitis C se describe en función del nivel de ARN del VHC, o carga viral, en diferentes puntos temporales:

- **Respuesta virológica ultrarrápida (RVUR):** ARN del VHC indetectable en la Semana 2 de tratamiento.
- **Respuesta virológica rápida (RVR):** ARN del VHC indetectable en la Semana 4 de tratamiento.
- **Respuesta virológica inicial (RVI):** tradicionalmente, se considera así un descenso de 2 logocopias como mínimo en el ARN del VHC para la Semana 12 de tratamiento (aunque algunos investigadores exigen que la carga viral se vuelva indetectable).
- **Respuesta al final del tratamiento (RFT):** ARN del VHC indetectable al terminar el tratamiento (en la semana 24 para los genotipos 2 y 3; en la semana 48 para el genotipo 1).
- **Respuesta virológica sostenida (RVS):** carga viral indetectable continuada 24 semanas después de terminar la terapia (en la semana 48 para los genotipos 2 y 3; en la semana 72 para el genotipo 1).

Se eligió aleatoriamente a cerca de 100 participantes para recibir PegIntron más 800-1400 mg/día de ribavirina en función del peso corporal durante el ciclo estándar de 48 semanas o bien durante el ciclo ampliado de 72 semanas. Las tasas de respuesta al final del tratamiento fueron similares en los grupos con 48 y 72 semanas de tratamiento, del 45% frente al 48%, respectivamente. Sin embargo, se produjeron menos recidivas víricas en los sujetos con ciclos más largos, lo que redundó en una RVS más alta (el 18% frente al 38%). A pesar de la mayor duración del tratamiento, la frecuencia de reducciones de dosis y los abandonos de la terapia a causa de los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos.

El tratamiento más prolongado puede además conseguir respuestas sostenidas en pacientes con recidivas previas. Como se indicó en la conferencia de la Semana de Enfermedades Digestivas de 2007, Jeffrey McMahon y cols. evaluaron el ciclo de 72 semanas con Pegasys más ribavirina en 4 pacientes (tres con el genotipo 1 y uno con el genotipo 2) que habían sufrido recidivas víricas tras un ciclo previo de 48 semanas de politerapia. Durante el retratamiento, todos ellos consiguieron verse libres del VHC en la Semana 12 y alcanzaron la RVS.

OTROS GENOTIPOS DEL VHC

El diseño individualizado de los ciclos terapéuticos también puede ser beneficioso para los pacientes con otros genotipos del VHC. Los estudios han sugerido que los tratamientos que duran menos de las 24 semanas estándar pueden producir respuestas sostenidas

en muchos portadores de los genotipos 2 y 3, pero, en conjunto, los ciclos más largos parecen ser superiores.

Por ejemplo, en la edición del 12 de julio de 2007 de la revista *New England Journal of Medicine*, Mitchell Shiffman y cols. presentaron los resultados del estudio clínico ACCELERATE, en el que 1.469 portadores de los genotipos 2 y 3 fueron distribuidos aleatoriamente para recibir Pegasys más 800 mg de ribavirina durante 6 ó 24 semanas. Las tasas globales de RVS fueron del 62% en el grupo de 16 semanas y del 70% en el de 24 semanas, y la tasa de recidivas fue significativamente más alta en el grupo con el tratamiento más corto (del 31% frente al 18%). Sin embargo, entre los participantes que lograron una RVR en la Semana 4, las tasas de RVS fueron del 79% y el 85%, respectivamente. Y entre quienes tenían una carga viral baja al inicio del tratamiento, la RVS fue similar en ambos grupos (del 82% frente al 81%). Los investigadores concluyeron que «el ciclo de 16 semanas puede ser adecuado para un subconjunto de pacientes cuidadosamente seleccionado».

De forma parecida, en la edición de enero de 2008 de la revista *Hepatology*, Olav Dalgard y cols. señalaron que entre 428 portadores de los genotipos 2 y 3 tratados con PegIntron más 800-1400 mg de ribavirina que mostraron una carga viral indetectable en la Semana 4, el 81% alcanzó la RVS con un ciclo de 14 semanas, frente al 91% de quienes recibieron tratamiento durante 24 semanas, lo cual no cumple los criterios de no inferioridad.

SIGUE EN LA PÁG 8

CONSEJOS DE SALUD

SANGRE 101

—Lucinda Porter, Enfermera Titulada

La hepatitis C (VHC) es el virus de transmisión hemática más extendido del mundo. El artículo de este mes se centrará en el medio que transporta al VHC: la sangre. Este líquido vital es una metáfora de la vida, presente en la literatura, la mitología y la religión. El máximo símbolo de amistad es convertirse en hermanos o hermanas de sangre. Aunque ese ritual resulte muy atractivo, se recomienda educar a los hijos sobre el riesgo potencial de unir las sangres. Los brazaletes de la amistad son una opción más segura.

Un adulto de tamaño medio lleva en su organismo unos 5 litros de sangre. La sangre desempeña múltiples funciones. Su principal tarea es transportar distintos elementos, como oxígeno, nutrientes y hormonas, hasta las células. Además, lleva los productos residuales desde las células hasta los riñones. La sangre ayuda a regular los líquidos, la temperatura y el pH. Por último, es esencial para el sistema inmunitario.

La sangre circula por el organismo mediante un “sistema de tuberías” muy elaborado. El corazón bombea sangre a través de grandes arterias, que funcionan de forma semejante a los acueductos. Esas arterias se ramifican en “tubos” de tamaño mediano, llamados *arteriolas*. Los tubos que transportan la sangre a nuestros grifos son de pequeño tamaño, al igual que las venas que llevan la sangre hasta las células. Estas venas se llaman *capilares*. La sangre regresa al corazón a través de las venas, pasando primero por las más pequeñas y atravesando las más grandes a medida que regresa al punto de partida.

Las arterias llevan sangre rica en oxígeno desde el corazón a otros lugares. Cada inspiración que hacemos hace llegar aire a nuestros pulmones. A medida que la sangre se va desplazando, va recogiendo oxígeno de los pulmones y lo distribuye por el resto del cuerpo.

La sangre se clasifica en 4 tipos: el A, el B, el AB y el O. Este último es el más común, seguido del A, el B y por último el AB. Otra subdivisión de la sangre es el *factor rhesus* (factor Rh). Aproximadamente el 85% de la población es Rh positiva, y el resto son Rh negativos. El tipo de sangre más extendido es el O positivo. El AB negativo es el menos común.

Cerca del 55% de la sangre está compuesto de *plasma*. Este líquido está formado en su mayor parte por agua con algunas proteínas y varios otros ingredientes. El 45% restante forma parte de los llamados *elementos formados*, que incluyen *glóbulos rojos*, *glóbulos blancos* (GB) y *plaquetas*. Esas células se originan en la médula espinal. El *hemograma completo* (HC) es el análisis de laboratorio que mide la concentración de los distintos componentes de la sangre. Se trata de un análisis de sangre relativamente económico y con resultados rápidos.

Los componentes más numerosos son los glóbulos rojos (GR), que también se conocen como *eritrocitos*. Su principal función es llevar oxígeno a todas las células del organismo. Esas células con forma

SIGUE EN LA PÁG 6

Sangre 101

CONTINUED FROM PAGE 5

de bollo aplastado son flexibles, ya que deben doblarse y retorcerse constantemente a medida que avanzan por los capilares más diminutos. Nuestro cuerpo produce aproximadamente 2,5 millones de GR cada segundo. Los márgenes normales de GR varían según los laboratorios y según la edad y el sexo de los sujetos. En las mujeres oscilan entre 4 y 5 millones por μl ; en los hombres, entre 4,5 y 5,5 millones por μl .

Los glóbulos rojos contienen una sustancia rica en hierro denominada *hemoglobina*. A medida que los glóbulos rojos circulan por los pulmones, la hemoglobina se va uniendo al oxígeno inhalado. Después, transporta el oxígeno hasta las células. La hemoglobina deposita oxígeno en las células y absorbe dióxido de carbono. El dióxido de carbono es transportado de vuelta a los pulmones, desde donde se exhala fuera del cuerpo.

El margen normal de hemoglobina para los hombres es de 14-18 g/dl; para las mujeres, está entre 12 y 16 g. Los pacientes que reciben tratamiento contra el VHC pueden presentar escasez de GR y hemoglobina. Eso se debe principalmente a que la ribavirina destruye glóbulos rojos (*anemia hemolítica*), y además el interferón agrava el problema. La *anemia hemolítica* es una afección grave a la que no debe quitarse importancia. Sus síntomas son fatiga, debilidad y palidez, dificultades respiratorias, sensación de mareo, palpitaciones, cefalea y problemas para conciliar el sueño. Existen más de 100 tipos de anemia, y los

tratamientos varían dependiendo de la causa que la produzca. No deben tomarse suplementos de hierro sin supervisión médica.

Las células más grandes de la sangre son los glóbulos blancos (GB) o *leucocitos*. Su principal función es combatir las infecciones. Los GB se originan en la médula espinal. Desde una perspectiva técnica, existen tres tipos de GB: los granulocitos, los monocitos y los linfocitos. Además, los granulocitos se dividen en tres subtipos: los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos; no obstante, es más fácil englobar a todos los GB en cinco tipos: neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. Cada uno de ellos tiene su propia función.

Los GB normalmente descienden durante el tratamiento para el VHC, ya que el interferón suprime la función de la médula ósea. El hecho de que haya escasez de glóbulos blancos a consecuencia del tratamiento contra el VHC no es alarmante, a no ser que concurren otros factores, como la infección por el VIH. El margen normal de GB oscila entre 4.000 y 11.000/ μl . A diferencia de la anemia, la escasez de glóbulos blancos no provoca ninguna molestia aparente.

Los componentes más pequeños de la sangre son las plaquetas o *trombocitos*. Las plaquetas tienen la capacidad de adherirse entre sí para formar las paredes de los vasos sanguíneos. Su función es detener las hemorragias y reparar los daños de los vasos. Para los adultos, la concentración normal de plaquetas está entre 140.000 y 400.000.

Los pacientes con hepatitis C y cirrosis suelen tener escasez de plaquetas. Eso sucede porque el hígado participa en el proceso de coagulación de la sangre. La concentración de plaquetas puede descender mucho antes de que se produzca un retraso peligroso del proceso de coagulación. Los interferones alfa suprimen la producción de médula ósea, por lo que es normal que durante el tratamiento contra el VHC descienda el nivel de plaquetas, incluso en los pacientes sin cirrosis. Sin embargo, se sabe que la concentración puede descender hasta 50.000 sin plantear ningún problema de salud importante. Si el nivel baja de 20.000, entonces sí podrían surgir problemas graves.

Es buena idea guardar las copias de los análisis de laboratorio. No obstante, si no se sabe interpretar los resultados, los informes de laboratorio pueden causar preocupaciones innecesarias o una falsa sensación de seguridad. Todos los análisis de sangre deben ser interpretados por un profesional médico. El hecho de que unos resultados sean anormales no indica necesariamente que exista una anomalía. Además, no pueden extraerse conclusiones con un solo informe de laboratorio. Obtenga información objetiva antes de dejarse arrastrar por el pánico. ¿Por qué preocuparse hoy cuando puede dejarlo para mañana?



¿Una Cura para la Cirrosis?

—Alan Franciscus, Redactor jefe

A finales de diciembre de 2007 se publicó la noticia del descubrimiento de la proteína que provoca cicatrices en el hígado. Si se hubiera publicado un poco antes, con toda seguridad la habríamos incluido en nuestra lista de las noticias más importantes del año 2007. De hecho, habría sido la noticia principal, ya que este descubrimiento probablemente servirá para elaborar nuevos fármacos que traten la fibrosis y cirrosis causadas por abuso del alcohol, hepatitis B, hepatitis C o cualquier otra circunstancia. Además, los científicos creen que la proteína que inhiba la producción de la proteína que provoca las cicatrices tendrá un valor terapéutico en la curación de otros tipos de cicatrices en las demás partes del cuerpo.

La proteína en cuestión fue descubierta por un grupo de investigadores coordinados por la Dra. Martina Buck, de la Universidad de California en San Diego. Los investigadores identificaron una proteína denominada quinasa ribosómica S6 (RSK), que se activa cuando se daña el tejido hepático. Sin embargo, durante el proceso de reparación de los daños, la proteína genera también una cantidad excesiva de colágeno que da lugar a la producción de cicatrices en lugar de regenerar tejido sano. Sobre esta base, los científicos crearon un fármaco que fuera capaz de inhibir y bloquear la activación de la RSK.

El siguiente paso fue poner a prueba este inhibidor de la RSK en ratones con fibrosis hepática avanzada, una enfermedad bastante parecida a la fibrosis hepática que afecta a los seres humanos. Se observó que el inhibidor de la RSK impidió la producción excesiva de colágeno y destruyó las células que causan las cicatrices del hígado, pero no eliminó las células sanas normales. Por otra parte, los autores creen que si se bloquea la activación de la RSK, el tejido cicatrizado se regeneraría y se convertiría en tejido hepático sano. Además, la investigación es aplicable a otros tipos de cicatrices como la fibrosis pulmonar, las quemaduras de piel y el escleroderma, una enfermedad crónica que provoca el endurecimiento de la piel.

Buck, M, Chojkier M (2007) A Ribosomal S-6 Kinase-Mediated Signal to C/EBP- β Is Critical for the Development of Liver Fibrosis. PloS One 2(12): 31372

Ajuste de la Duración VIENE DE LA PÁG 4

«Sin embargo – añadieron – la RVS tras 14 semanas de tratamiento es alta, y aunque la prolongación del tratamiento puede conseguir unas tasas ligeramente más elevadas, creemos que el ahorro económico y la reducción de efectos secundarios hace razonable decantarse por un tratamiento de sólo 14 semanas para los portadores de los genotipos 2 y 3 que muestren una RVR».

Por último, en la edición de diciembre de 2007 de *Hepatology*, Sanaa Kamal y cols. trataron a 358 portadores egipcios del genotipo 4 con PegIntron más ribavirina en función del peso corporal basándose en sus respuestas iniciales. Los sujetos con RVR en la Semana 4 fueron tratados durante 24 semanas, y el 86% alcanzó la RVS. En contraste, la RVS fue del 76% entre los pacientes con una carga viral indetectable en la Semana 12 tratados durante 36 semanas, y del 56% entre quienes mantuvieron detectable el ARN del VHC en la Semana 12 con un tratamiento de 48 semanas. Por último, se evaluó también a un grupo de control donde todos los participantes recibieron tratamiento durante 48 semanas sin tener en cuenta su respuesta inicial, y el 58% alcanzó la RVR.

COINFECCIÓN CON EL VIH/ VHC

Por otra parte, los investigadores exploraron el efecto de los ciclos de duración variable entre los pacientes coinfectados con el VIH/VHC. Los pacientes VIH positivos tardan más tiempo en eliminar el VHC, lo que lleva a algunos expertos a sugerir que para ellos podría ser más beneficioso el tratamiento más largo.

Como se señaló en varios resúmenes de conferencias y artículos de revistas especializadas, el estudio clínico PRESCO incluyó a 389 participantes coinfectados, de los cuales cerca de la mitad tenía el genotipo 1, tratados con Pegasys más 1000-1200 mg/día de ribavirina. Los sujetos que alcanzaron una respuesta virológica inicial en la Semana 12 fueron asignados aleatoriamente para continuar el tratamiento durante 48 ó 72 semanas (genotipos 1 y 4) o durante 24 ó 48 semanas (genotipos 2 y 3). En conjunto, el 36% de los portadores del genotipo 1, el 72% de los sujetos con los genotipos 2 y 3 y el 33% de los pacientes con el genotipo 4 alcanzaron la RVS. La carga viral indetectable en la Semana 4 fue el mejor factor pronóstico de respuesta sostenida. La prolongación del tratamiento no pareció reducir el riesgo de recaídas víricas.

TRATAR DURANTE EL TIEMPO SUFICIENTE, PERO NO DEMASIADO

El criterio de valorar la carga viral del VHC en la Semana 4 está «emergiendo como un hito importante» en el tratamiento de la hepatitis C crónica, según Fred Poordad y colaboradores. Basándose en un reciente análisis de los estudios realizados, concluyeron que la acortación del tratamiento a 12-16 semanas es eficaz para los portadores de los genotipos 2 y 3 que logran una RVR; en cuanto a los pacientes con el genotipo 1, la RVR puede emplearse como indicador a la hora de acortar o prolongar la terapia. La RVR «representa una oportunidad única para personalizar el tratamiento conforme a la cinética viral rela-

cionada con la terapia», señalaron en su artículo de la revista *Clinical Infectious Diseases* correspondiente a la edición del 1 de enero de 2008.

Pero los médicos no deben modificar a la ligera la duración del tratamiento para la hepatitis C. Incluso entre los pacientes que muestran una RVR en la Semana 4, algunos pueden experimentar recaídas víricas si siguen un tratamiento más corto. Pero por otra parte, en la edición de octubre de 2007 de la revista *Journal of Hepatology*, Patrick Marcellin, Jenny Heathcote y Antonio Craxi desaconsejaron «la prolongación indiscriminada del tratamiento», ya que ello puede dar lugar a la extensión de los efectos secundarios y al aumento de los costes para algunos pacientes que de todas formas no conseguirán curarse. Sigue siendo un desafío, señalaron los autores, distinguir en las primeras fases del tratamiento entre los pacientes «lentos en responder» y aquellos que no van a responder en absoluto a la terapia.

En el futuro, es posible que la mejor solución para acortar el tratamiento sea utilizar los nuevos fármacos antivirales con dianas específicas. Por ejemplo, los datos provisionales del estudio PROVE 1, que evalúa la eficacia del inhibidor de la proteasa del VHC telaprevir más Pegasys con o sin 1000-1200 mg/día de ribavirina, mostraron que el 61% de los portadores del genotipo 1 que recibieron la politerapia triple alcanzaron la RVS en la semana 24, lo cual supera la tasa de respuesta obtenida en la mayoría de los estudios con interferón pegilado/ribavirina durante 48 semanas.

SIGUE EN LA PÁG 9

Ajuste de la Duración VIENE DE LA PÁG 8

Bibliografía

Dalgard, O. et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 47(1): 35-42. January 008.

Kamal, S.M. et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology* 46(6):1732-40. December 2007.

Jacobson, I.M. et al. Interim analysis results from a Phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2A and ribavirin in treatment-naive subjects with hepatitis C. 58th AASLD. Boston. November 2-6, 2007. Abstract 177.

Mangia, A. et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 47(1): 43-50. January 2008.

Marcellin, P. et al. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the 'accordion' regimen? *Journal of Hepatology* 47(4): 580-587. October 2007.

Martin-Carbonero, L. et al. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 22(1): 15-21, January 2, 2008.

McMahon, J. et al. Efficacy of a 72-week course of treatment for previous relapsers to PEG/ribavirin therapy. Digestive Disease Week 2007. Washington, DC. May 19-24, 2007. Abstract S1232.

Pearlman, B.L. et al. Treatment

extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 46(6): 1688-1694. December 2007.

Pianko, S. et al. Ultra rapid virologic response predicts sustained virologic response in HCV infected patients with genotype 3 and high viral load: the Get-C Study. 58th AASLD. Boston. November 2-6, 2007. Abstract 349.

Poordad, F. et al. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clinical Infectious Diseases* 46(1): 78-84. January 1, 2008.

Shiffman, M.L. et al Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. *New England Journal of Medicine* 357(2): 124-134. July 12, 2007.



**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

Leslie Hoex
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.

© 2008 Hepatitis C Support Project

