

CARTA AL EDITOR

SEÑOR EDITOR:

El artículo de revisión Hepatitis viral C recomienda la determinación de anticuerpos del virus de la hepatitis C (VHC) a personas con riesgo alto de contagio (tabla 2) ⁽¹⁾. También enfatiza que el tratamiento no ofrece la certeza de curación ⁽¹⁾. Estas conclusiones han cambiado recientemente.

Las nuevas recomendaciones en el despistaje de la hepatitis viral C son las siguientes:

- **Recomendación 1.** Determinar anticuerpos del VHC, por una vez, en todas las personas que nacieron entre 1945 y 1965 (CDC, 2012) ⁽²⁾.

Las personas nacidas entre estos años representan 27% de la población de EE UU y 75% de todas las personas con infecciones por VHC, 45% de las cuales no tienen riesgo alguno ⁽²⁾. La prevalencia de anticuerpos en este grupo es 3,25%, cinco veces mayor que la prevalencia en individuos nacidos en otros años ⁽²⁾. Conociendo las implicaciones de esta infección, facilitar la aceptación del uso de medidas preventivas (reducir el peso, ejercitar regularmente y evitar el alcohol y otros hepatotóxicos) y el tratamiento.

- **Recomendación 2.** Despistar el uso de alcohol en personas con infección y, si es necesario, se indica una intervención adecuada ⁽²⁾. El uso de alcohol acelera el progreso y agrava el pronóstico de la enfermedad crónica ⁽¹⁾.

NUEVAS DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HVC CRÓNICA

La respuesta virológica sostenida (RVS 24; no se detecta ARN de VHC 6 me-

ses después del tratamiento) se relaciona con sobrevivencia. En un estudio de 530 pacientes con VHC avanzada tratadas con interferón, 36% tuvieron RVS 24; 13 pacientes con RVS y 100 sin RVS murieron durante el seguimiento (8,9% vs. 26,0%, $P < 0,001$) ⁽³⁾. La RVS se usa para evaluar resultados del tratamiento.

El interferón pegilado α 2a (Peg-INF α -2a) + ribavirina solo erradican HCV en 40 a 90% de pacientes con infección crónica ⁽¹⁾. Además, Peg-INF α -2a requiere inyecciones subcutáneas y está asociado con efectos adversos severos en la piel, sangre, pulmones, ojos, y sistemas nervioso, cardiovascular, inmune y gastrointestinal, razón por la que 10% a 15% de pacientes dejan de usarlo ⁽⁴⁾. De aquí en adelante resumimos estudios recientes.

Pacientes con genotipo 1, sin respuesta al tratamiento o sin disminución adecuada de los niveles de VHC ARN ($\geq 2 \log_{10}$) después de ≥ 12 semanas con Peg-INF + ribavirina, fueron aleatorizados al grupo A [n 11; recibieron daclatasvir (DCV) 60 mg/d (inhibidor de la replicación del complejo NS5A) + asunaprevir (ASV) 600 mg/2 veces al día (inhibidor de la proteasa NS3), por 24 semanas] o al grupo B [n 10; recibieron además de las medicinas del grupo A Peg-INF α -2a + ribavirina por 24 semanas]. En el grupo A, 36% con genotipo 1a y los 2 con genotipo 1b tuvieron RVS 12 y RVS 24. El grupo B tuvo RVS 12 y RVS 24 (n 9). Los efectos adversos comunes incluyeron diarrea y elevación a tres veces más de lo normal del nivel de alanina aminotransferas ⁽⁵⁾.

Se ha usado sofosbuvir (SOF, inhibidor nucleótido de la polimerasa del VHC, vía oral) en 40 pacientes con genotipo 2 o 3 sin tratamiento previo. Todos recibieron SOF 400 mg/día +

ribavirina por 12 semanas; 3 de los 4 grupos recibieron Peg-INF α -2 por 4, 8 o 12 semanas. Dos grupos adicionales con genotipo 2 o 3 sin tratamiento previo recibieron SOF por 12 semanas o SOF + Peg-INF α -2 por 8 semanas. Otros 2 grupos con genotipo 1 (10 sin respuesta al tratamiento previo y 25 sin tratamiento previo) recibieron SOF + ribavirina por 12 semanas. Los pacientes con genotipos 2 o 3, incluyendo 6/10 con monoterapia SOF tuvieron SVR 24. Los pacientes con genotipo 1, 84% sin tratamiento previo y 10% sin respuesta al tratamiento previo tuvieron SVR 24. Los efectos adversos más comunes incluyeron cefalea, fatiga, náuseas, anemia, insomnio y erupciones ⁽⁶⁾.

Cuarenta y tres pacientes con genotipo 1b, 21 sin respuesta a Peg-INF + ribavirina ($< 2 \log_{10}$) después de 12 semanas y 22 sin tolerancia a la terapia recibieron DCV + ASV por 24 semanas. En 36/43 que completaron el tratamiento, los niveles de VHC ARN bajaron rápidamente y desaparecieron en la semana octava; 76,7% tuvieron RVS 12 y RVS 24, 90,5% en pacientes sin respuesta al tratamiento y 63,6% en pacientes intolerantes o inelegibles al tratamiento previo. Efectos adversos incluyeron diarrea, nasofaringitis, cefalea y elevaciones leves de los niveles de ALT/AST; tres pacientes abandonaron el tratamiento antes de la semana 24 por efectos adversos (hiperbilirrubinemia y elevación de las transaminasas en 2) ⁽⁷⁾.

Otro estudio de pacientes con VHC genotipo 2 o 3 intolerantes a Peg-INF α -2 a (n 207) fueron aleatorizados a recibir SOF + ribavirina o placebo, 71 por 12 semanas. Los pacientes sin respuesta a Peg-INF α -2a fueron aleatorizados 103 a recibir SOF + ribavirina por 12 semanas y 98 por 16 semanas. La mayoría (78%) de los intolerantes

a Peg- $\text{INF } \alpha\text{-2a}$ tuvieron una RVS 12 comparados con 0% en el grupo placebo ($P < 0,001$). Entre los pacientes sin respuesta al tratamiento previo, 50% tuvieron RVS 12 y 73% RVS 16 ($P < 0,001$). Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, náuseas, insomnio; 1% a 2% de los pacientes dejaron el tratamiento ⁽⁸⁾.

En otro estudio con pacientes con genotipo 1, todos recibieron ABT-333 (inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B) 400 mg 2/d y ribavirina 1 000 a 1 200 mg/d + 1 a 2 dosis diarias de ritonavir (ABT-450/r), por 12 semanas. El grupo 1 recibió ABT-450 250 mg y ritonavir 100 mg. Al grupo 2 se le indicó 150 mg y 100 mg. El grupo 3 recibió ABT-450 150 mg y ritonavir 100 mg. La mayoría no tuvo tratamiento previo. Los grupos 1 (89%) y 2 (79%) tuvieron una respuesta virológica rápida (RVR 4 semanas), así como RVS 12 95% y 93%, respectivamente. En el grupo 3, los pacientes con respuestas parciales o sin respuesta al tratamiento con Peg- $\text{INF } \alpha\text{-2a}$ + ribavirina, 59% tuvo RVR y 47% RVS 12. Los efectos adversos comunes incluyeron pruebas hepáticas anormales, fatiga, náuseas, vómitos, dolores de cabeza, mareos, insomnio, prurito y erupción ⁽⁹⁾.

En otro estudio por el mismo grupo, se evaluó la combinación ABT-450 + ritonavir, ABT-072 (no nucleósido inhibidor de la polimerasa NS5B) y riba-

virina en 11 pacientes sin tratamiento, con genotipo 1, sin cirrosis, IL28B genotipo CC (que se asocia con un mejor pronóstico) ⁽¹⁾. Los pacientes recibieron por 12 semanas ABT-450/r 150/100 mg una vez al día y ABT-072 400 mg/d con ribavirina 1 000-1 200 mg/d en dos dosis diarias. El promedio de VHC ARN era 6,9 \log_{10} IU/mL. Todos los 11 pacientes completaron las 12 semanas de tratamiento, con niveles de VHC ARN < 25 IU/mL de la semana 4 a la 12; 91% tuvieron RVS 24. Los efectos secundarios fueron leves, e incluyeron cefalalgia, fatiga, náuseas y piel seca ⁽¹⁰⁾.

La mayoría de estos estudios son de fase 2. Como sabemos, el proceso de aprobación de nuevas drogas en EE UU tiene 4 fases. La *Federal Drug Administration* (FDA) considera cada una de estas fases un estudio clínico independiente. La fase 0 consiste en la evaluación farmacológica en humanos, n 10 a 15 personas, La fase 1, dosis, efectos adversos, n 20 a 80. La fase 2, eficacia vs. placebo, n 100 a 300. La fase 3, eficacia, efectos secundarios, n 1 000 a 3 000. Y la fase 4, evaluación de eficacia y efectos adversos en su uso en la población.

Chicago, 31 de octubre de 2013.

Pedro A. Poma, MD

Profesor, Universidad de Illinois in Chicago
Correo electrónico: palpoma@yahoo.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poma PA. Hepatitis viral C. An Fac med. 2011;72(4):277-90.
2. CDC. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. MMWR. 2012;61(4):1-18.
3. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012;308(24):2584-93.
4. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of Peg- $\text{INF } \alpha\text{-2a}$ and ribavirin therapy for hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8(4):212-23.
5. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. N Engl J Med. 2012;366(3):216-24. [Fase 2]
6. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med. 2013;368(1):34-44.
7. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. J Hepatol. 2013;58(4):655-62. [Fase 2]
8. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368(20):1867-77. [Fase 2]
9. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. N Engl J Med. 2013;368(1):45-53. [Fase 2].
10. Lawitz E, Poordad F, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, et al. A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1. J Hepatol. 2013;59(1):18-23. [Fase 2].