

Los 3 Grandes de la AASLD: *Fármacos en Fase de Desarrollo*

■■■
Alan Franciscus, Redactor jefe

Este año, la Conferencia de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) incluyó información sobre una gran variedad de medicamentos nuevos contra la hepatitis C. Nos encontramos en una época muy interesante gracias a la mejor comprensión del virus de la hepatitis C y la elaboración de nuevos fármacos que van a usarse junto con interferón pegilado más ribavirina para potenciar la eficacia terapéutica. Este año, me centraré en los datos relativos a tres fármacos en fase de desarrollo que, en mi opinión, han sido los más prometedores de la conferencia.

El compuesto más destacado fue el telaprevir (VX-950), seguido de Albuferon y R1626. Además, expondré mis propios análisis basándome en lo que aprendí durante las presentaciones con carteles, las ponencias orales y las discusiones sobre los resultados con distintos activistas y médicos especializados en el VHC.

TELAPREVIR

El inhibidor de la proteasa del VHC que se encuentra en una fase más avanzada de desarrollo es el telaprevir (VX-950). En la conferencia AASLD de este año hubo un par de presentaciones con carteles y ponencias centradas en este com-

puesto. Lo más interesante fue el resultado de dos estudios en Fase II (**PROVE 1** y **PROVE 2**). Los ensayos clínicos PROVE evaluaron a portadores del genotipo 1 del VHC que no se habían sometido a ningún tratamiento hasta entonces (sin experiencia terapéutica previa).

PROVE 1:

Este estudio en Fase II reclutó a un total de 250 pacientes de los Estados Unidos. Los participantes eran portadores del genotipo 1 y no tenían cirrosis ni experiencia terapéutica previa. Se les distribuyó equilibradamente en función de sus características entre los distintos grupos de tratamiento.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos diferentes:

- **Grupo A:** 75 pacientes tratados con Pegasys más ribavirina durante 48 semanas (grupo de control).
- **Grupo B:** 79 pacientes tratados con telaprevir más Pegasys/ribavirina durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas más de tratamiento con Pegasys más ribavirina.
- **Grupo C:** 79 pacientes tratados con telaprevir más Pegasys/ribavirina durante 12 semanas, seguidas de 12 semanas más de



EN ESTE NÚMERO

Consejos de Salud:
*Cómo reforzar el sistema inmunitario.....*3

Noticias sobre la Coinfección por el VIH/VHC en el Encuentro sobre el Hígado de la AASLD.....5

tratamiento con Pegasys/ribavirina.

- **Grupo D:** 17 pacientes tratados con telaprevir más Pegasys/ribavirina durante 12 semanas y sin ningún período de terapia posterior.

Posología:

- Telaprevir (comprimido de 750 mg cada 8 horas (o bien placebo)), Pegasys (180 µg inyectados una vez a la semana) y ribavirina (en función del peso corporal, de 1.000 a 1.200 mg al día).

Se evaluó a los pacientes durante un total de 48 semanas. El nivel indetectable de ARN del VHC se estableció en < 10 UI/ml (prueba de ARN del VHC TaqMan de Roche). Se enfocó como un análisis de intención de tratamiento (incluyendo a todos los pacientes que tomaron una dosis de fármaco como mínimo).

sigue en la pág 2

Los 3 GRANDES

viene de la pág 1

Resultados

En la AASLD se presentaron los resultados sobre la respuesta virológica sostenida (RVS) de los **grupos C y D**. La RVS de los grupos A y B no se conocerá hasta 2008. No obstante, dado que todos los participantes finalizaron el tratamiento, también se ofreció el perfil de efectos secundarios del conjunto de participantes de este ensayo.

La RVS (24 semanas después de acabar el tratamiento) fue del **61% en el grupo C**, frente al **35% en el grupo D**. En el grupo C, se perdió el rastro a 8 pacientes (10%) en el período de seguimiento, frente a 1 paciente (6%) en el grupo D. El 79% de quienes mostraron una respuesta virológica rápida (RVR, VHC indetectable a las 4 semanas de empezar el tratamiento) en los grupos con telaprevir terminaron alcanzando la RVS.

Los efectos secundarios más frecuentes (de todos los participantes del estudio) fueron erupción cutánea y prurito (picazón), que resultaron más comunes e intensos en los grupos con telaprevir. Otra reacción adversa frecuente fue de tipo digestivo, más común también en los grupos de telaprevir. El 13% de los sujetos que tomaron telaprevir abandonaron el tratamiento debido a los efectos secundarios durante las 12 primeras semanas, en contraste con el 2% entre el grupo de control (grupo D). En conjunto, la incidencia de reacciones adversas fuertes fue del 27% en los grupos de telaprevir, frente al 24% en el de control (grupo D).

PROVE 2:

En este estudio se evaluó a 323 portadores europeos del genotipo 1 del VHC sin experiencia terapéutica

previa y sin cirrosis. Los pacientes fueron distribuidos equilibradamente entre los distintos grupos en función de sus características.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos diferentes:

- **Grupo A:** 82 pacientes recibieron Pegasys más ribavirina durante 48 semanas (grupo de control).
- **Grupo B:** 81 pacientes recibieron telaprevir más Pegasys/ribavirina durante 12 semanas, seguidas de 12 semanas más con Pegasys/ribavirina (grupo de 24 semanas).
- **Grupo C:** 82 pacientes recibieron telaprevir más Pegasys/ribavirina durante 12 semanas (grupo de 12 semanas).
- **Grupo D:** 78 pacientes recibieron telaprevir más Pegasys durante 12 semanas (grupo sin ribavirina).

Posología:

- Telaprevir (comprimido de 750 mg cada 8 horas (o bien placebo)), Pegasys (180 µg inyectados una vez a la semana) y ribavirina (en función del peso corporal, de 1.000 a 1.200 mg al día). En este estudio, la primera dosis de telaprevir fue de 1250 mg, seguida de la posología normal mencionada.

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 48 semanas. El nivel indetectable de ARN del VHC se estableció en < 10 UI/ml (prueba de ARN del VHC TaqMan de Roche). El análisis fue de intención de tratamiento. En la AASLD se presentaron los resultados provisionales de este ensayo a las 36 semanas. Dichos resultados correspondieron a las tasas de respuesta 12 semanas después del tratamiento. Lo normal es que la RVS se defina

como nivel indetectable de ARN del VHC a las 24 semanas de finalizar la terapia. Sin embargo, con los nuevos tratamientos la definición está cambiando, ya que parece que los resultados observados a las 12 semanas de terminar el tratamiento coinciden con los que se obtienen a las 24 semanas. No obstante, se necesitan más datos para confirmar esta 'reciente' definición.

Resultados

Las tasas de RVS fueron del **59% en el grupo C** y del **29% en el grupo D**. A las 12 semanas, fueron del 65% en el **grupo B**. Además, se observó una tasa baja de recidivas en quienes alcanzaron la RVR dentro de los grupos con telaprevir.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron similares a los observados en el ensayo PROVE 1: erupciones cutáneas, prurito, molestias digestivas y anemia. La tasa de abandono del tratamiento fue del 5% en el grupo de control y del 10-15% en el de telaprevir.

Probablemente el efecto secundario que más ha llamado la atención en los dos ensayos PROVE es la erupción cutánea. En la ponencia, este sarpullido se describió como maculopapular, que suele tener un aspecto plano y rojizo con pápulas (pequeñas ampollas) y cubre una zona grande de la piel. La buena noticia es que este tipo de erupción desaparece cuando se finaliza el tratamiento.

Conclusión:

Estos resultados son muy alentadores. Lo más importante de estos dos estudios (aparte de los datos de seguridad y tolerabilidad) es lo siguiente:

sigue en la pág 8

Consejos de Salud:

Cómo reforzar el sistema inmunitario

(Último artículo de una serie de cuatro)



Lucinda Porter, Enfermera titulada

Esta serie comenzó con información básica sobre los virus y después prosiguió con el sistema inmunitario. El artículo de *Consejos de Salud* del mes pasado se centró en la prevención mediante la higiene, los buenos hábitos y las vacunas. Este último artículo tratará sobre el modo de reforzar el sistema inmunitario.

Muchos piensan que la mejor forma de hacerlo es seguir una dieta adecuada y tomar suplementos nutricionales. Sabemos que una nutrición deficiente puede deteriorar la inmunidad, especialmente entre las personas mayores. Sin embargo, no existen estudios sólidos que demuestren que haya ningún alimento concreto ni suplemento dietético que estimule el sistema inmunitario.

Pero eso no debe tomarse como una invitación para empezar a comer en restaurantes de comida rápida. Hay muchos motivos para tener cuidado con lo que comemos. Si desea potenciar sus defensas, las dos medidas más importantes son el ejercicio y el control del estrés.

La buena salud va de la mano con un buen sistema inmunitario. La fórmula es sencilla: cuanto mejor se cuide, más probabilidades tendrá de mantenerse sano. He aquí algunas sugerencias para las personas que viven con una infección vírica de hepatitis C (VHC):

- Trate de practicar alguna actividad física durante 45 minutos al día.
- Evite o reduzca el estrés.
- Evite el alcohol, el tabaco y las drogas recreativas. Si no puede dejarlos, consuma menos o busque ayuda.
- Trate de dormir cada noche de 7 a 9 horas.
- Lávese bien las manos con frecuencia.
- Vaya a hacerse análisis médicos con regularidad.

- Vacúnese contra los virus de la hepatitis A y B. Asegúrese de que lleva el programa de vacunación al día. Póngase la vacuna de la gripe cada año.
- Mantenga un peso saludable.
- Siga una dieta pobre en grasas y rica en fibras. Incluya fruta, verduras y granos integrales. Evite los ácidos transgrasos y las grasas saturadas.
- Cultive una actitud positiva.
- Escoja aficiones que sean placenteras y le hagan reír.
- Busque actividades que estimulen la mente.
- Enriquezca su espíritu mediante prácticas enriquecedoras como la meditación, un paseo por el bosque o la oración.
- Aprenda a reírse de sí mismo.
- Beba de 6 a 8 vasos de agua todos los días.
- Use protección en las relaciones sexuales.
- Únase a un grupo de apoyo para el VHC.
- Cultive las amistades y los contactos sociales.
- Ayude a los demás. Haga trabajo voluntario en alguna parte.
- Demuestre su agradecimiento por las cosas que tiene en su vida.

Esta es la lista básica. Podemos añadir usar hilo dental, aplicarse protector solar, llevar el cinturón de seguridad, saber nadar antes de meterse en aguas profundas, etc. Ya me entienden. Cuidarnos bien puede ser algo abrumador. Si al problema de salud le añadimos la pobreza, la falta de acceso a la atención médica, o el cuidado de los hijos y de los padres

sigue en la pág 4

SISTEMA INMUNITARIO

viene de la pág 3

mayores, es increíble que pasemos de los 40, pero la verdad es que lo logramos.

Eso sucede porque los seres humanos somos resistentes. Si usted está viviendo con el VHC, es un testimonio vivo de esta resistencia. Vivimos con un virus que elabora un millón de millones de copias al día y sin embargo pocos morimos a consecuencia del mismo.

Ojalá fuera fácil seguir todas estas recomendaciones, pero nadie es perfecto. En mi caso, llegar a practicar unos buenos hábitos de salud es un proceso gradual y continuo. Lo importante es el viaje, no el destino.

Ahora que se acerca el invierno, puede ser difícil mantenernos motivados. Escoja un pequeño objetivo y trate de cumplirlo durante una semana. Si lo consigue, inténtelo otra semana más. No empiece con otro hasta que haya practicado el primero de 2 a 4 semanas como mínimo. Busque a alguien que comparta algunas de sus metas. Un «compañero de salud» puede ayudarle a mantenerse centrado.

Las deficiencias de vitaminas y minerales debilitan la salud. El raquitismo y el escorbuto aparecen por deficiencias de vitaminas. La escasez de vitamina D está vinculada a un riesgo más elevado de sufrir cáncer. Los estudios sobre la vitamina D son alentadores; las investigaciones actuales sugieren que deberíamos elevar la Cantidad Diaria Recomendada (CDR) de vitamina D.

Si desea más información sobre los suplementos nutricionales, visite el sitio Web del Sloan Kettering Cancer Center (*vea más abajo*). Los lectores habituales de *Consejos de Salud* ya estarán cansados de mis

advertencias sobre este tema, pero aquí están:

- Antes de tomar un suplemento, consúltelo con su médico.
- Haga sus deberes. Investigue los suplementos como haría con cualquier fármaco.
- Antes de empezar, compruebe si presenta interacciones con los demás suplementos o fármacos que esté tomando.
- Averigüe el origen del producto. Las plantas medicinales pueden estar contaminadas. Antes de ingerir nada, pregúntese si sabe lo que va a tomar.
- Adquiera productos que estén estandarizados y se sometan voluntariamente a las normativas.
- Recuerde que todo pasa a través del hígado. *Nunca* debe tomar suplementos nutricionales si padece cirrosis descompensada.

Algunos medicamentos debilitan el sistema inmunitario suprimiendo la actividad y producción de glóbulos blancos. Los esteroides son los más conocidos. Es muy arriesgado usar esteroides sin supervisión médica. Las personas sometidas a un trasplante necesitan inmunosupresores para prevenir el rechazo del órgano. Pero se trata de fármacos especiales reservados para situaciones graves.

En cuanto a los antibióticos, cuando se los receten asegúrese de tomarlos tal como le indiquen. Si le prescriben un ciclo de 10 días, no los deje aunque se sienta mejor. Si lo hace, las bacterias se volverán más fuertes y resistentes a los tratamientos futuros. Los antibióticos no mejoran los resfriados ni la gripe, ya que esas enfermedades están ocasionadas por virus, no por bacterias. Los antibióticos no des-

truyen los virus, del mismo modo que una pistola no puede detener un incendio. Para atacar al virus necesita las armas adecuadas.

Existen fármacos antivirales, pero también están reservados para circunstancias muy específicas. El interferón es un antiviral empleado para tratar la infección causada por el VHC, así como otros virus. El aciclovir se usa para el herpes. Los antivirales no destruyen a los virus directamente. En su lugar, ayudan al sistema inmunitario a eliminarlos.

No espere hasta Año Nuevo para empezar a practicar hábitos saludables; comience ya mismo. Si cree que no tiene tiempo para hacerlo, pregúntese si tiene tiempo para caer enfermo. ¿Qué sucederá con su tiempo si fallece prematuramente porque no tuvo tiempo de hacer ejercicio? Hoy es el día perfecto para empezar.

Recursos

Nota: HCSP y la autora no respaldan los productos ni la publicidad de ninguno de estos sitios Web.

Para informarse en más detalle, consulte las guías y hojas informativas de www.hcvadvocate.org

- Aetna Intellihealth www.intelihealth.com Este es un recurso excelente.
- Centers for Disease Control www.cdc.gov Información sobre la salud y las enfermedades; recomendaciones de vacunación; información relativa al VHC.
- Family Doctor www.familydoctor.org Consulte la sección “Healthy Living”.
- Food Safety www.foodsafety.gov 1-888-SAFEFOOD (1-888-723-3366) Información sobre medidas de se-

sigue en la pág 7

Noticias sobre la Coinfección por el VIH/VHC en el Encuentro sobre el Hígado de la AASLD



Liz Highleyman

El reciente 58º Encuentro Anual de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), que tuvo lugar en Boston a principios de noviembre, presentó varias ponencias centradas en la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) en personas VIH positivas.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Ahora que las personas VIH positivas viven más tiempo gracias a las terapias antirretrovirales, la hepatopatía crónica es una de las principales causas de morbimortalidad. Por poner un ejemplo, un análisis de mortalidad de 35.000 pacientes VIH positivos en el estudio francés GERMIVIC/MORTIVIC entre 1995 y 2005 (*resumen 135*) reveló que la hepatopatía terminal (HT) es una de las principales causas de fallecimientos en este grupo de población, con una incidencia creciente. En el año 2005, el 18% de todas las muertes – y el 29% de las que no estuvieron motivadas por el sida – se debieron a la HT; el 80% de los pacientes que fallecieron por enfermedades hepáticas estaban coinfectados con hepatitis C crónica.

Sin embargo, los datos siguen siendo contradictorios para determinar si los sujetos coinfectados con el VIH/VHC muestran una progresión más rápida de la enfermedad hepática que las personas mono infectadas con el VHC. Aunque varios estudios han indicado que así es, otros sugieren que las personas coinfectadas, si conservan una buena función inmunitaria con una concentración elevada de linfocitos CD4, pueden mantenerse tan sanas como los pacientes con hepatitis C que son VIH negativos.

H.H. Thein y cols. (*resumen 1353*) realizaron un análisis sistemático y un metanálisis de 16 estudios publicados para calcular la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados con el VIH/VHC. Determinaron que la probabilidad combinada de padecer cirrosis fue del 25% al cabo de 20 años, y del 77% al cabo de

40 años, una cifra más alta que la velocidad de progresión observada en los sujetos mono infectados

con el VHC (calculada en un 50% al cabo de 50 años).

La aceleración del avance de la fibrosis es particularmente pronunciada entre los sujetos coin-

fectados con escasez de linfocitos CD4. T. Reiberger y cols. (*resumen 1472*) señalaron que, en conjunto, las personas coinfectadas mostraron un avance más rápido de la fibrosis y una mayor presión en la vena portal que los pacientes con hepatitis C pero sin el VIH. En cambio, entre los pacientes VIH positivos, quienes presentaron niveles “nadir” (los más bajos alcanzados) de CD4 por debajo de 200 – uno de los criterios para establecer el diagnóstico de sida – mostraron una progresión más rápida de la fibrosis que aquéllos que nunca habían experimentado una inmunosupresión tan fuerte.

Por último, E. Seremba y cols. (*resumen 1480*) indicaron que los sujetos con infección triple por el VIH, el VHC y el virus de la hepatitis B (VHB) sufrieron cirrosis y HT en mayor proporción que aquéllos con una infección doble con el VIH/VHC o el VIH/VHB.

CÁNCER DE HÍGADO

A. Díaz Sánchez y cols. (*resumen 363*) señalaron que las personas con carcinoma hepatocelular (CHC) – una consecuencia potencial a largo plazo de la infección crónica con el VHC – que son VIH positivas tienen un pronóstico peor que los sujetos VIH negativos en la misma situación. Los investigadores realizaron un análisis retrospectivo de 124 pacientes con CHC atendidos en un solo centro español entre octubre de

“En conjunto, estos estudios sugieren que el VIH juega un papel directo en el aumento de la multiplicación del VIH y de la fibrosis hepática en los sujetos coinfectados”.

COINFECCIÓN

viene de la pág 5

1998 y enero de 2007 (25 con el VIH y 99 sin el VIH). En conjunto, los pacientes VIH positivos eran más jóvenes (46 años frente a 70), padecían CHC derivado de la infección por el VHC en una proporción más alta (el 84% frente al 64%), tenían más avanzado el cáncer de hígado (el 36% frente al 20% en la etapa C según el BCLC; el 36% frente al 1% en la etapa D) y mostraron una supervivencia más corta (11 meses frente a 37 meses). Sin embargo, la gravedad de la enfermedad por el VIH (indicada por la carga viral del VIH, la concentración de linfocitos CD4 y el diagnóstico de sida) no influyó en la supervivencia.

Estos resultados son similares a los obtenidos en un reciente análisis norteamericano publicado por N. Brau y cols. en la edición de octubre de 2007 del *Journal of Hepatology*. En dicho estudio, los pacientes VIH positivos con CHC también eran más jóvenes (52 años frente a 64), con hepatitis B ó C crónicas en mayor proporción, desarrollaron CHC en menos tiempo tras infectarse con el VHC (26 años después, frente a 34) y estaban en una etapa más avanzada de cáncer hepático. El seroestado VIH no fue por sí solo un factor pronóstico de supervivencia, pero entre quienes no recibieron tratamiento para el CHC, los pacientes VIH positivos con una carga viral del VIH más baja (por debajo de 400 logocopias) mostraron un promedio de supervivencia más largo que quienes tenían más carga viral (de 7 meses frente a 3).

EFFECTO DEL TRATAMIENTO PARA EL VHC

F. Bani-Sadr y cols. (*resumen*

259) presentaron los resultados de un estudio sobre las ventajas a largo plazo de la politerapia con interferón para la hepatitis C entre 383 pacientes coinfectados con el VIH/VHC a los que se evaluó durante 5 años. En general, los participantes tenían bien controlada la enfermedad por el VIH (concentración media de linfocitos CD4 de 532, dos tercios con una carga viral del VIH por debajo de 400 logocopias). Cerca de la mitad portaba el genotipo 1 ó 4 del VHC, y la respuesta virológica sostenida (RVS) global fue del 29%. Tras una mediana de seguimiento de 60 meses, alrededor del 5% sufrieron HT (definida como CHC, descompensación hepática, trasplante de hígado o muerte). El riesgo de HT fue más alto entre los pacientes con menos linfocitos CD4 (por debajo de 350) y ligeramente más bajo entre quienes alcanzaron la RVS, aunque esta última diferencia no llegó a tener importancia estadística.

Se presentaron resultados similares en otra ponencia de la AASLD de Y. Benhamou (*resumen 1372*), así como en la de S. Domínguez en la reciente 11ª Conferencia Europea del Sida, celebrada en Madrid a finales de octubre (*resumen P8/2*). Los investigadores analizaron de forma retrospectiva a 437 pacientes coinfectados con el VIH/VHC atendidos en un gran hospital parisino entre 1980 y 2006. Algo más de la mitad recibió tratamiento para la hepatitis C, principalmente con interferón pegilado más ribavirina. Tras un promedio de seguimiento de 10 años, el 38% de los pacientes tratados alcanzaron la RVS. Los pacientes tratados para la hepatitis C mostraron descompensación hepática en una proporción más alta (el 14% frente al 4%), pero eso se debió a que la probabilidad

de recibir tratamiento contra el VHC era más alta entre quienes estaban en una etapa más avanzada de la enfermedad hepática. No obstante, los sujetos tratados que alcanzaron la RVS presentaron un riesgo de descompensación hepática de tan sólo el 2%. A pesar de que en conjunto falleció el 5% de los pacientes, ese porcentaje se redujo al 1% entre quienes alcanzaron la RVS. En cuanto a los pacientes con varias biopsias hepáticas realizadas con un margen de cuatro años de separación, la velocidad de progresión a fibrosis (indicada por los cambios de grado en la clasificación Metavir) fue más baja en los sujetos tratados que en quienes no recibieron tratamiento. La velocidad de progresión fue negativa – lo que señala una regresión de la fibrosis—en los pacientes que alcanzaron la RVS. En conjunto, aunque las ventajas fueron más grandes para los sujetos con RVS, los pacientes tratados obtuvieron mejores resultados que los que no se trataron, incluso en los casos en que no alcanzaron una respuesta virológica sostenida.

FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DE LA PROGRESIÓN DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Tres estudios presentados en la AASLD arrojaron más luz sobre los mecanismos que contribuyen a la aceleración del avance de la fibrosis hepática entre los sujetos coinfectados con el VIH/VHC.

En un estudio de laboratorio, A.C. Tuyama y cols. (*resumen LB3*) examinaron si las cepas de VIH que utilizan dos correceptores distintos para introducirse en las células huésped (CCR5 y CXCR4) son capaces de entrar en las células estrelladas del hígado

sigue en la pág 7

COINFECCIÓN

viene de la pág 6

do, encargadas de producir las proteínas de matriz extracelular causantes de la fibrosis. Hallaron que el VIH sí infectaba las células estrelladas y se multiplicaba en su interior, favoreciendo la activación celular y la mayor producción de colágeno y de una proteína asociada a la fibrosis, conocida como alfa-SMA. La activación de las células estrelladas y la mayor producción de colágeno también se observó cuando las células fueron expuestas a las proteínas de envoltura del VIH, incluso si el VIH no llegaba a introducirse en las células.

De forma parecida, R. Bruno y cols. (*resumen 125*) demostraron que la exposición a la proteína de envoltura gp120 procedente de cepas de VIH CCR5-trópicas provocó la activación de las células estrelladas y la mayor producción de colágeno y citocinas proinflamatorias. Por último, W. Lin y cols. (*resumen 469*) señalaron que la exposición a la proteína gp120 favorece la multiplicación del VHC, posiblemente a través de la regulación por incremento que transforma el factor de crecimiento beta (una citocina que estimula la proliferación celular) en los hepatocitos infectados con el VHC.

En conjunto, estos estudios sugieren que el VIH juega un papel directo en el aumento de la multiplicación del VIH y de la fibrosis hepática en los sujetos coinfectados, y además explican mejor por qué la progresión de la enfermedad hepática no se ve acelerada en los pacientes coinfectados con una multiplicación del VIH bien controlada.

SISTEMA INMUNITARIO

viene de la pág 4

guridad para los alimentos

- Harvard School of Public Health www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/index.html Ofrece una pirámide alimenticia alternativa, además de información nutricional y consejos para llevar un estilo de vida saludable.
- Mayo Clinic www.mayoclinic.com Consulte la sección "Healthy Lifestyle".
- Merck www.mercksource.com Aunque procede de una compañía farmacéutica, no contiene publicidad y ofrece valiosa información. Es necesario inscribirse (gratuitamente) para recibir parte de la información.
- The National Sleep Foundation (Fundación Estadounidense para el Sueño)- www.sleepfoundation.org
- ShapeUp www.shapeup.org Esta organización sin ánimo de lucro ofrece información práctica.
- Partnership for Healthy Weight Management www.consumer.gov/weightloss Esta coalición promueve el control de peso de forma sana.
- PrimusWeb.com www.primusweb.com/fitnesspartner Un gran sitio Web para ponerse en forma.
- Sloan Kettering Cancer Center www.mskcc.org/mskcc Información excelente sobre los suplementos.
- United States Department of Agriculture www.mypyramid.gov Este sitio Web ofrece herramientas interactivas para personalizar los objetivos nutricionales.
- United States Department of Health and Human Services www.smallsstep.gov Sitio Web patrocinado por el Gobierno que fomenta la motivación para ponerse en forma.



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



LOS 3 GRANDES

viene de la pág 2

- **La duración del tratamiento** ideal con la politerapia triple es de 24 semanas. Por desgracia, el grupo que sólo se trató durante 12 semanas tuvo una tasa de recidivas más elevada.
- **La ribavirina** es esencial para alcanzar la RVS tanto en estos estudios como en los realizados hasta la fecha. Además, se confirma que la ribavirina formará parte del cóctel de fármacos anti-VHC hasta que existan múltiples inhibidores de la proteasa y la polimerasa que puedan sustituirla.

Y entonces, ¿qué significa todo esto? Si se confirman estos resultados en la fase III, que contará con más participantes y está prevista para principios de 2008, las tasas de respuesta aumentarán en un 10% aproximadamente respecto a la actual RVS del ~ 50%, es decir, hasta alrededor del 60%. Al mismo tiempo, el ciclo terapéutico podría recortarse de las 48 semanas actuales para el genotipo 1 hasta 24 semanas. Todo esto es realmente positivo, y la autorización de la politerapia triple con telaprevir, interferón pegilado y ribavirina supondrá un gran avance en el tratamiento de la hepatitis C. Si no surgen grandes problemas u obstáculos en la fase III, habrá muchas posibilidades de que la FDA autorice esa politerapia triple entre los años 2010-2011.

En el presente, todavía estamos esperando con expectación los resultados de otro estudio sobre el telaprevir, llamado PROVE 3. En dicho estudio, un grupo de portadores del genotipo 1 sin RVS previa a interferón pegilado más ribavirina está siendo tratado con una

politerapia triple de telaprevir (o placebo) y Pegasys más ribavirina. Ya se ha terminado de reclutar a los participantes y los resultados se esperan para 2008. Este estudio es muy importante, en especial para quienes nunca han alcanzado una RVS y están esperando nuevos compuestos que resulten más eficaces para este enorme grupo de pacientes que en la actualidad tiene opciones terapéuticas muy limitadas.

ALBUFERÓN

Los resultados de la fase II final de dos estudios con albinterferón alfa-2b (Albuferón) se presentaron también en la conferencia AASLD. En el primer estudio se distribuyó aleatoriamente a 458 portadores del genotipo 1 del VHC sin experiencia terapéutica previa en 4 grupos:

- **Grupo A:** Albuferón 900 mcg inyectados cada 2 semanas
- **Grupo B:** Albuferón 1.200 mcg inyectados cada 2 semanas
- **Grupo C:** Albuferón 1.200 mcg cada 4 semanas
- **Grupo D:** Pegasys 180 mcg una vez por semana (grupo de control)

Todos los pacientes recibieron dosis de ribavirina diarias en función del peso. El ciclo de tratamiento fue de 48 semanas, y el criterio principal de valoración fue la respuesta virológica sostenida, definida como un nivel de virus indetectable (< 10 UI/ml) 24 semanas después del tratamiento.

Resultados

En el análisis de intención de tratamiento, las tasas de RVS fueron:

- **Grupo A** –RVS del 58,5%. La tasa de abandonos por efectos secundarios fue del 9,3%.

- **Grupo B** – RVS del 55,5%. La tasa de abandonos por reacciones adversas fue del 18,2%.
- **Grupo C** – RVS del 50,9%. La tasa de abandonos por reacciones adversas fue del 12,1%.
- **Grupo D** –RVS del 57,9%. La tasa de abandonos por reacciones adversas fue del 6,1%.

En el segundo estudio, 115 sujetos sin respuesta terapéutica previa al interferón fueron tratados con distintas dosis de albuferón más ribavirina durante un ciclo de 48 ó 72 semanas. Desgraciadamente, la RVS no fue alentadora en ninguno de los grupos (albuferón 1.200 mcg una vez cada 4 semanas, 900 mcg una vez cada 2 semanas, 1.200 mcg una vez cada 2 semanas, 1.500 mcg una vez cada 2 semanas y 1800 una vez cada 2 semanas) más ribavirina en función del peso corporal; en conjunto llegó tan sólo al 17,4%. Eso no es sorprendente, ya que este grupo de pacientes suelen tener una respuesta terapéutica muy baja.

Conclusión:

Los estudios más grandes de la fase II ofrecerán una mejor perspectiva de la eficacia y el perfil de efectos secundarios de Albuferón. No obstante, parece que la eficacia de este compuesto es comparable a la del interferón pegilado, al menos en este estudio. Todavía quedan por responder un par de preguntas importantes: la comodidad de administrar el fármaco cada dos semanas en lugar de una vez por semana, ¿es una mejora suficiente respecto a la terapia actual? Y el perfil de efectos secundarios de Albuferón, ¿es mejor que el del interferón pegilado? En un comunicado de prensa de la compañía farmacéutica se presentó un subanálisis

sigue en la pág 9

Los 3 GRANDES

viene de la pág 8

de los datos donde se sugiere que Albuferón tiene un perfil de efectos secundarios más bajo y que los pacientes con más peso responden mejor a Albuferón que al interferón pegilado. Pero la forma de llegar a estas conclusiones presenta un par de problemas. El primero es que la experiencia personal de los efectos secundarios es subjetiva: la idea de una persona sobre su calidad de vida o sus reacciones adversas difiere de la de otra, en especial si tenemos en cuenta que el grupo estaba formado por tan sólo 115 pacientes. El segundo es que resulta difícil llegar a la conclusión de que Albuferón funciona mejor con los pacientes de más peso, ya que, una vez más, la cantidad de participantes del estudio es relativamente baja. Para ayudar a dilucidar la cuestión de la eficacia de Albuferón en los pacientes con más peso, Novartis (asociado en el desarrollo de fármacos con Human Genome Science) anunció que está preparando un estudio en fase 2b que probablemente arrojará más luz sobre este tema. Novartis tiene previsto comenzar a admitir participantes para finales del año 2007.

Según Human Genome Science (HGS), ya se ha terminado de inscribir participantes para la fase III de los estudios, y los resultados se esperan para la primavera de 2009. En el mismo comunicado de prensa, HGS declaró que tienen previsto presentar la solicitud de autorización comercial del fármaco a la FDA en el año 2010. Si no surgen obstáculos importantes durante los ensayos clínicos o en el proceso de solicitud, es posible que Albuferón salga al mercado en 2011.

R1626

Otro nuevo medicamento contra el VHC que ha suscitado una gran expectación es el R1626. Se trata de un inhibidor de la polimerasa del VHC. En la conferencia se presentaron los resultados del estudio POLI.1. En este estudio se distribuyó aleatoriamente a 104 portadores del genotipo 1 del VHC no cirróticos sin experiencia terapéutica previa en 4 grupos de tratamiento:

- **Grupo A:** 20 pacientes recibieron 1.500 mg R1626 bid (dos veces al día) más Pegasys.
- **Grupo B:** 30 pacientes recibieron 3.000 mg R1626 bid más Pegasys.
- **Grupo C:** 30 pacientes recibieron 1.500 mg R1626 bid en politerapia con Pegasys/ribavirina.
- **Grupo D:** 20 pacientes fueron tratados con Pegasys/ribavirina (grupo de control).

La dosis de ribavirina se determinó en función del peso corporal (1.000/1.200 mg/día) y Pegasys inyectado una vez a la semana.

En los grupos A, B y C los participantes recibieron R1626 durante 4 semanas seguidas de Pegasys/ribavirina durante 42 semanas más. Los participantes del grupo de control fueron tratados durante 48 semanas. El nivel indetectable de ARN del VHC se estableció en < 15 UI/ml mediante la prueba de VHC COBAS TaqMan de Roche).

Al cabo de 4 semanas de tratamiento, el porcentaje de sujetos con un nivel indetectable fue del **33% (grupo A), 69% (grupo B) y 81% (grupo C)**, en contraste con el **5% en el grupo de control** (grupo D). El 50% de los pacientes en los grupos que tomaron R1626 lograron normalizar su concentración de ALAT.

Hubo 8 pacientes que experimentaron un rebrote vírico (donde

la carga viral volvió a ser detectable), pero esto sólo sucedió en los participantes que habían dejado de tomar R1626. De entre todas las personas que tomaron R1626, ninguna mostró mutaciones farmacorresistentes.

Los efectos secundarios fueron leves o moderados; el más preocupante fue la neutropenia (escasez de glóbulos blancos) en grado 4, que motivó reducciones de las dosis y abandonos terapéuticos. El grado de neutropenia no se relacionó con infecciones, y la concentración de neutrófilos repuntó notablemente tras dejar el R1626.

Conclusión:

El R1626 no parece causar farmacorresistencia y cuando se utiliza en politerapia con Pegasys y ribavirina las reducciones de carga viral son impresionantes. La combinación de estos factores lo convierten en un candidato muy bueno para avanzar a ensayos clínicos más grandes. Sin embargo, el perfil de efectos secundarios es motivo de preocupación, en especial la incidencia de neutropenia. En respuesta a estos inconvenientes, Roche ha anunciado que va a dirigir otro estudio en fase 2b sobre el R1626 en 490 pacientes para evaluar distintas dosis del fármaco (500, 100 y 1.500 mg bid), junto con Pegasys (90 µg y 180 µg) más la dosis estándar de ribavirina, a fin de determinar la dosis óptima para conseguir las tasas de respuesta más elevada y reducir al mínimo las reacciones adversas.

En el próximo número de *HCV Advocate* seguiré informándoles sobre los resultados que se presentaron en la conferencia AASLD de este año respecto a los nuevos fármacos.



Para Vivir Positivamente. Sintiéndonos Bien.



www.hcvadvocate.org

HCSP

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