

Prevalencia e impacto sobre la respuesta viral sostenida de las sustituciones asociadas a resistencia en NS5A en pacientes infectados por genotipo 1 del virus de la hepatitis C.

Stefan Zeuzem, Masashi Mizokami, Stephen Pianko, Alessandra Mangia, Kwang-Hyub Han, Ross Martin, Evguenia Svarovskaia, Hadas Dvory-Sobol, Brian Doehle, Charlotte Hedskog, Chohee Yun, Diana M. Brainard, Steven Knox, John G. McHutchison, Michael D. Miller, Hongmei Mo, Wan-Long Chuang, Ira Jacobson, Gregory J. Dore, Mark Sulkowski. Journal of Hepatology (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.007>

Este artículo aborda uno de los temas de mayor controversia en las resistencias en el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC), el impacto de las resistencias basales en la eficacia del primer régimen de tratamiento libre de interferón. Este trabajo se centra en el impacto de las sustituciones asociadas a resistencia (RAS) en NS5A frente a la combinación de Sofosbuvir (inhibidor de NS5B) y Ledipasvir (inhibidor de NS5A). Las conclusiones a las que conduce son de gran trascendencia para la práctica clínica habitual.

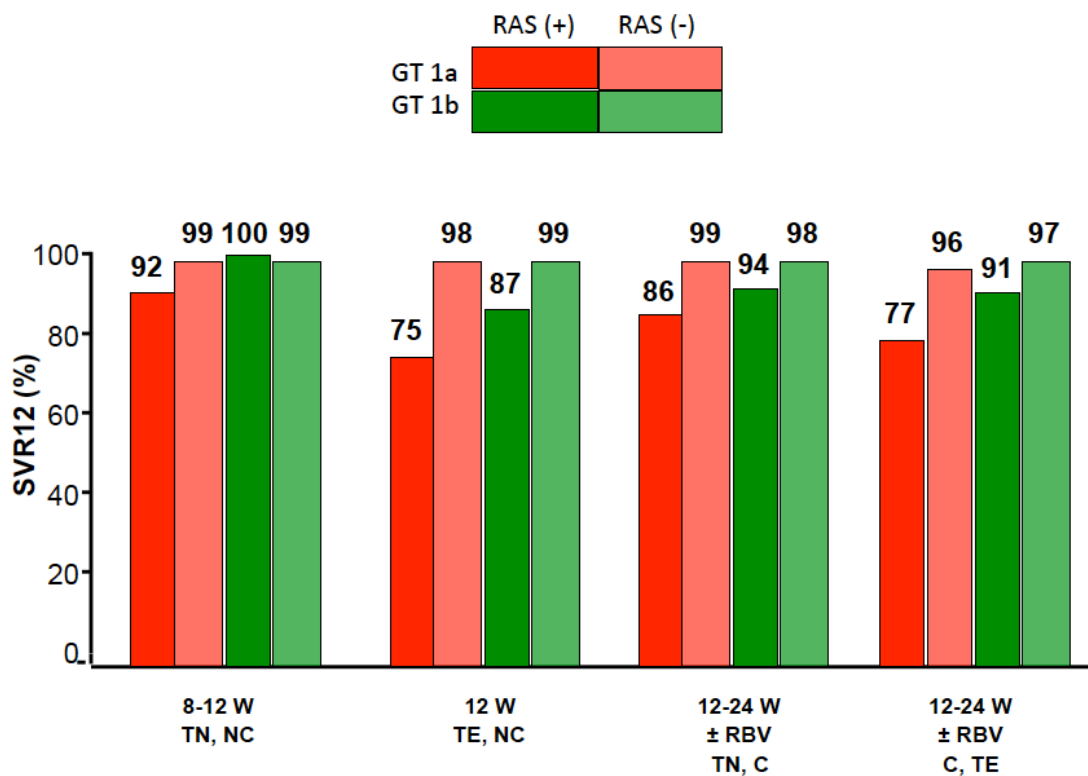
Los autores analizan las tasas de respuesta viral sostenida (RVS12) en 1765 pacientes que se trataron de acuerdo a las guías de práctica clínica de AASLD/IDSA o EASL con SOF/LDV, que no habían sido tratados previamente con un inhibidor de NS5A, y que habían fallado por verdadero fracaso virológico. Se analiza el impacto sobre la RVS12 de la presencia de RAS de clase y de RAS específicas de Ledipasvir, con puntos de corte del 1% y 15%, y estratificando por genotipo, por experiencia previa de tratamiento y por cirrosis.

- Para los pacientes **sin experiencia previa de tratamiento** genotipo 1b, no existió impacto de las RAS basales sobre la RVS12. En pacientes genotipo 1a, la RVS12 fue del 94% y 92% si existían RAS a Ledipasvir (puntos de corte, 1% y 15% respectivamente), y del 99% cuando no existían RAS.
- Para los pacientes **que habían sido tratados previamente con regímenes basados en Interferón**, la RVS12 fue menor cuando se detectaban RAS a Ledipasvir, con un mayor impacto en genotipos 1a

(75% al umbral del 15%; 80% al umbral del 1%, y 98% si no hay RAS) que en genotipos 1b (87% al umbral del 15%; 91% al umbral del 1%, y 99% si no hay RAS).

- Cuando se añade la variable **cirrosis** y se seleccionan sólo las RAS al 15%, la RVS12 es menor en los pacientes infectados por genotipo 1a naïve (86%) y en todos los genotipo 1a que han recibido tratamiento previo, con o sin cirrosis (75 y 77% respectivamente).

La siguiente figura representa las diferentes tasas de RVS12 en función de la cirrosis y experiencia previa con interferón, considerando RAS específicas de Ledipasvir detectadas al 15%.



NC= sin cirrosis; C=cirrosis; TN=No IFN previo; TE=Interferón previo.

Comentario

Desde el punto de vista virológico, para asegurar la RVS12 hay que conseguir que durante el tiempo en el que el virus se expone a los fármacos, estos sean capaces de eliminar todas las variantes que infectan al paciente. A diferencia de otros escenarios en los que utilizamos la determinación de resistencias, en la infección VHC este proceso es multifactorial, ya que no sólo va a depender del virus, sino que también va a depender de factores relacionados con el huésped (fundamentalmente del grado de fibrosis), y de la experiencia previa con tratamientos basados en interferón. Con respecto al virus, está claro que hay genotipos que, en ausencia de tratamientos pangenotípicos, son más difíciles de tratar, como los genotipos 1a y 3. Lo que no ha estado nunca claro es si para estos genotipos las RAS basales tendrían o no impacto sobre las tasas de RVS12. De hecho, en las guías de práctica clínica no existe una recomendación clara al respecto.

En este estudio se muestran, por primera vez para SOF-LDV, los datos de RVS12 desagregados en genotipos 1a y 1b, y por la presencia o no de cirrosis, y la experiencia previa de tratamiento con IFN. Además muestra los datos con umbrales de detección de RAS que tienen suficiente sensibilidad clínica (15%), y con RAS específicas de fármaco.

Aunque los autores de este estudio son muy cautos en cuanto a sus conclusiones, en mi opinión, por los datos que nos han mostrado, no hay ninguna duda de que para tratar pacientes infectados por VHC genotipo 1a con la combinación Sofosbuvir-Ledipasvir, **las RAS basales deben tenerse en cuenta** para decidir añadir o no ribavirina y prolongar la duración del tratamiento, **en todos los pacientes cirróticos**, independientemente de la experiencia previa de tratamiento, **y en todos los pacientes con experiencia previa con regímenes basados en interferón**, independientemente del grado de cirrosis. Si no se pueden estudiar RAS basales, para evitar tasas de RVS12 por debajo del 85%, en este subgrupo de pacientes debe valorarse añadir Ribavirina y extender la duración del tratamiento a 24 semanas.



Federico García (fegarcia@ugr.es)

Servicio de Microbiología Clínica. UGC Enf. Infecciosas y Microbiología Clínica.
Hospital Universitario San Cecilio.

Instituto de Investigación Biosanitaria Ibs.Granada.