

Eficacia y seguridad de sofosbuvir más daclatasvir para el tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica asociada al VHC.

Referencia original: Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, de Saint Martin L, Comarmond C, Bouyer AS, Musset L, Poynard T, Resche Rigon M, Cacoub P. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology* 2017; 153: 49-52.

Resumen:

Entre el 50% y el 60% de los pacientes infectados por VHC tienen crioglobulinas mixtas en sangre, y un 15% desarrollan una vasculitis crioglobulinémica (VC) florida. El aclaramiento del VHC en muchos casos se asocia con una remisión de la enfermedad. No obstante, hay muy pocos estudios que hayan comunicado la eficacia del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en este escenario, por lo que este trabajo se emprendió con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento con sofosbuvir (SOF) más daclatasvir (DCV) sin ribavirina en la VC asociada al VHC.

En un estudio abierto y prospectivo, analizaron 41 pacientes consecutivamente tratados en hospitales de París entre 2014 y 2016. Todos tenían una VC con púrpura (76%), artralgias (63%), neuropatía periférica (51%), úlceras cutáneas (17%), glomerulonefritis (12%) y afectación intestinal y miocarditis (2.4%). Todos recibieron SOF 400 mg/día más DCV 60 mg/día durante 12 (n=32) o 24

semanas (n=9) semanas. Los enfermos tratados 24 semanas tenían F3-F4 y no respuesta a un tratamiento previo incluyendo SOF o inhibidores de la proteasa de primera generación. La distribución genotípica del VHC fue: 1, 61%; 2, 5%; 3, 22%; 4, 7% y 5, 5%.

Todos los pacientes lograron respuesta viral sostenida (RVS) y en 37 (90%) hubo respuesta completa de la VC, definida como una mejoría clínica de todos los órganos afectados sin recidiva, después de un seguimiento mediano de 26 meses. Cuatro pacientes fueron respondedores parciales, debidos a la persistencia en dos casos de insuficiencia renal y de neuropatía periférica en otros dos, mientras que la sintomatología cutánea desapareció en todos ellos. El tiempo mediano hasta la consecución de la respuesta de la VC fue de 12 semanas. Un 17% de los pacientes desarrolló efectos adversos, ninguno de ellos grave. El 4.8% de los pacientes requirieron rituximab o corticoides junto con el tratamiento antiviral. Los niveles medios de crioglobulinas en sangre se redujeron desde 0.56 ± 0.18 g/L al inicio hasta 0.21 ± 0.14 g/L en la semana 36 de seguimiento, no detectándose en el 50% de los pacientes en ese momento. La deficiencia de células T reguladoras, la expansión de células B de memoria $\text{IgM}^+ \text{CD21}^{-/\text{low}}$, de células T foliculares helper ($\text{CD4}^+ \text{CXCR5}^+$ interleuquina 21^+), y de células Th17 (CD4^+ interleuquina 17^+) revirtió significativamente tras la terapia. No hubo cambios significativos en la frecuencia de células $\text{CD4}^+ \text{IFN}\gamma^+$.

Los autores concluyen que la combinación SOF+DCV induce una rápida respuesta clínica de la VC, con un 90% de respuestas completas. La tolerancia

es muy buena y la necesidad de tratamiento concomitante con corticoides o rituximab mínima.

Comentario:

Estudios previos habían demostrado que el aclaramiento del VHC, tanto con tratamientos que incluyen interferón, como con terapias libres del mismo, logran un alto porcentaje de remisiones completas de la VC. No obstante, el número de pacientes incluidos en estos estudios fue, en general, escaso, los tratamientos heterogéneos y la variabilidad de las tasas de respuesta completa de la VC nada desdeñable (66%-87%). Además, en todos los casos, incluidas las pautas libres de interferón, el porcentaje de pacientes con efectos adversos (58%-59%), entre ellos algunos graves (8%), fue considerable, debido, en los tratamientos libres de interferón, a la utilización de ribavirina. La gran aportación de este estudio es que con una pauta libre de interferón y de ribavirina puede conseguirse una alta tasa de respuesta completa sin efectos adversos graves.

El estudio tiene algunas limitaciones. La primera es que no se usa la misma duración de la terapia para todos los pacientes, factor que estuvo condicionado por la severidad histológica y la historia terapéutica. Hubiera sido de interés conocer como hubiera funcionado un esquema de 12 semanas en todos los pacientes. Por otra parte, la combinación empleada está en franco desuso, al menos en nuestro medio, al ser superada en facetas diversas por otras. Por ello, harían falta estudios con pautas más usadas actualmente o en el futuro próximo (SOF/ledipasvir, SOF/velpatasvir o glecaprevir/pibrentasvir) en el

tratamiento de la infección por VHC. Finalmente, aunque el tratamiento logra revertir la deficiencia de células T regulatorias y la expansión de diversos tipos celulares, las crioglobulinas persisten detectables en la mitad de los pacientes. Como quiera que la recidiva de la VC se asocia a la persistencia de crioglobulinemia detectable, es preciso conocer la evolución de estos pacientes en el futuro, no sólo en términos de recidiva de la enfermedad sino del riesgo de linfoma.

Dr. Juan A. Pineda

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario de Valme

Sevilla