



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

La valoración de RNA del virus de la hepatitis C realizada a las 12 semanas de finalizar el tratamiento predice la respuesta virológica sostenida en enfermos con coinfección por VIH y VHC

José-A Girón-González^{a,*}, María-José Márquez^a, Mercedes Márquez^a, Sara Corchado^a, María-José Soto^a, Andrés Martín-Aspas^a, Monserrat Montes De Oca^a, Francisca Guerrero^a y Clotilde Fernández-Gutiérrez^b

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Unidad de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2011

Aceptado el 6 de julio de 2011

On-line el 9 de septiembre de 2011

Palabras clave:

VIH
Virus de la hepatitis C
Hepatitis C crónica
Interferón pegilado
Ribavirina
Respuesta virológica sostenida

R E S U M E N

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar si la determinación de RNA del virus de la hepatitis C (VHC-RNA) a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento podía predecir la respuesta viral sostenida al tratamiento anti-VHC (interferón pegilado alfa-2a y ribavirina) en enfermos coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Enfermos y métodos: Fueron incluidos los pacientes coinfectados por VIH y VHC que completaron un curso completo de tratamiento anti-VHC y que fueron evaluados a las semanas +12 y +24 tras la finalización del tratamiento para determinación del HCV-RNA sérico (RealTime HCV (Abbott, Wiesbaden, Alemania) (límite inferior de detección, 12 U/ml).

Resultados: Cuarenta de los 66 enfermos tratados (61%) presentaron una respuesta al final del tratamiento. Se les realizó una valoración a las 12 y 24 semanas tras el fin de la terapia. El VHC-RNA sérico fue indetectable en 28 de ellos a la semana +12, y el 100% de ellos permaneció indetectable a la semana +24 (el patrón de referencia de respuesta viral sostenida). El valor predictivo positivo fue 100% (intervalo de confianza al 95% 98,21-100%).

Conclusión: La evaluación posterior al tratamiento de la hepatitis crónica C en enfermos coinfectados por VIH para detectar la presencia de recaída virológica puede ser realizada a la semana +12, en lugar de a la semana +24, proporcionando así una nueva definición de respuesta virológica sostenida.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Measurement of hepatitis C virus RNA 12 weeks after treatment predicts sustained virological response in HIV-HCV co-infected patients

A B S T R A C T

Objective: The aim of this study was to assess whether measurement of hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) at 12 weeks post-treatment could predict sustained virological response (SVR) to antiviral therapy for chronic hepatitis C (pegylated interferon alfa-2a and ribavirin) in HIV-co-infected patients.

Patients and methods: HIV-HCV co-infected patients were included if they completed a full course of anti-HCV therapy, achieved an end-of-treatment response and complied with the week +12 and +24 post-treatment follow-up schedule for serum HCV-RNA determination (Real-time HCV (Abbott, Wiesbaden, Germany) (lower limit of detection, 12 IU/ml).

Results: Forty out of 66 patients (61%) showed an end-of-treatment response. They were assessed in a follow-up visit at +12 and at +24 weeks post-treatment. Serum HCV-RNA was undetectable in 28 of them at +12 weeks, and 100% of these remained undetectable at 24 weeks post-treatment (the gold standard of (SVR). The positive predictive value was 100% (95% confidence interval, 98.21-100%).

Conclusion: Post-treatment follow-up to identify virological relapse could be shortened to 12 weeks, providing a new definition of sustained virological response.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

HIV
Hepatitis C virus
Pegylated interferon
Ribavirin
Sustained virological response

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseantonio.giron@uca.es (J.-A. Girón-González).

Introducción

La determinación de RNA del virus de la hepatitis C (VHC) tras un periodo de 24 semanas (semana +24) después de haber completado el tratamiento ha sido considerada el estándar para evaluar el éxito de la terapia antiviral frente a la hepatitis crónica C¹. Se define como respuesta viral sostenida (RVS) la presencia de una carga viral RNA del VHC indetectable en la citada semana +24, y dicha RVS se asocia a la erradicación persistente de la infección por VHC². Sin embargo, esta definición es arbitraria debido a que el tiempo en el que puede ocurrir la recaída en el periodo postratamiento no ha sido evaluado. Dos artículos recientes en enfermos mono infectados por el VHC han demostrado que la evaluación del RNA del VHC en suero 12 semanas después de la finalización del tratamiento (semana +12) es tan eficaz como la medición en la semana +24 para la demostración de una RVS^{3,4}.

Existen diversas características en los enfermos coinfectados por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que los diferencian de los pacientes mono infectados por VHC: aquellos presentan mayores cargas virales de VHC⁵, una progresión más rápida de la enfermedad hepática⁶ y menores tasas de RVS al tratamiento anti-VHC⁷. Un análisis previo de nuestro grupo ha demostrado que la respuesta virológica al final del tratamiento ocurre en un 67% de los enfermos coinfectados por VIH y VHC, presentándose recaídas en el 19% de ellos⁸.

El objetivo de este estudio es evaluar si la medición del RNA del VHC en suero a semana +12 es tan eficaz como la determinada a la semana +24 para comprobar la presencia de una RVS en enfermos coinfectados por VHC y VIH que habían presentado respuesta virológica al final del tratamiento.

Pacientes y métodos

Pacientes. Desde enero de 2005 hasta junio de 2010, se incluyeron en el estudio 66 enfermos con hepatitis crónica C coinfectados por VIH que completaron el tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) y en los que se realizaron las evaluaciones de RNA de VHC en las semanas +12 y +24 tras la finalización del mismo. Las características basales de los pacientes se presentan en la *tabla 1*.

Régimen terapéutico y definición de respuestas virológicas. Los enfermos recibieron PEG-IFN-2a en dosis de 180 microgramos/semana y RBV en dosis de 1.000-1.400 mg/día en función del peso. La duración del tratamiento fue de 48 semanas para los enfermos que presentaban una carga viral sérica de VHC indetectable a la semana 12 de tratamiento y de 72 semanas para aquellos con al menos una reducción de 2 log₁₀ en la carga viral VHC a la semana 12 y carga viral de VHC indetectable a la semana 24.

Los pacientes fueron considerados no respondedores si no se conseguía al menos una reducción de 2 log₁₀ en la carga viral de VHC a las 12 semanas de tratamiento o no se lograba una carga viral VHC indetectable a las 24 semanas tras el inicio del mismo. A las semanas 12 o 24, respectivamente, el tratamiento fue suprimido en aquellos enfermos no respondedores.

Las respuestas al final del tratamiento (RFT) y RVS fueron definidas como la presencia de una carga viral VHC indetectable al final de la terapia y 24 semanas tras haber sido ésta completada. Se definió la recaída como la presencia de una carga viral de VHC detectable tras haber conseguido una RFT.

Evaluación virológica. Las muestras de suero de los enfermos fueron evaluadas mediante RealTime HCV (Abbott, Wiesbaden, Alemania) (límite inferior de detección 12 UI/ml). Todas las muestras de suero fueron almacenadas a -80 °C en los 90 min siguientes a su extracción.

Tabla 1

Características basales de los enfermos coinfectados por VHC y VIH tratados con PEG-IFN y RBV

Parámetro	Número
<i>Número de casos</i>	66
<i>Edad (años)</i>	41 (37-45)
<i>Sexo masculino (n, %)</i>	54 (82)
<i>Usuarios previos de drogas por vía parenteral (n, %)</i>	49 (74)
<i>Características de la infección por VIH</i>	
Recuento de linfocitos T CD4+ (cél./mm ³)	360 (268 - 500)
Recuento de linfocitos T CD4+ < 200/mm ³ (n, %)	10 (15,2)
Enfermos en tratamiento antirretroviral (n, %)	66 (100)
Carga viral VIH < 50 copias/ml (n, %)	54 (82)
<i>Características de la infección por VHC</i>	
Genotipo VHC 1 o 4 (n, %)	43 (65)
Carga viral VHC (log ₁₀ UI/ml)	6,08 (5,68-6,33)
Carga viral VHC > 600.000 UI/ml (n, %)	47 (71)
Cirrosis hepática (n, %)	22 (33)

Los resultados se expresan como mediana (intervalo intercuartílico) o como número absoluto (porcentaje).

Análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresaron como mediana (intervalo intercuartílico) y las cualitativas como número absoluto (porcentaje). Las muestras de suero fueron analizadas para detectar la presencia o ausencia de RNA de VHC. El valor predictivo positivo (VPP) fue definido como la probabilidad de que una carga viral de VHC indetectable en la semana +12 presentara RVS. Los datos fueron analizados usando los programas SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos) y EPIDAT, versión 3.1 (Organización Mundial de la Salud).

Resultados

Con anterioridad al inicio del tratamiento anti-VHC, el recuento de linfocitos T CD4+ fue de 360 (268-500)/mm³. Todos los enfermos seguían tratamiento antirretroviral, presentando una carga viral de VIH indetectable 54 (82%) de ellos. Cuarenta y tres (65%) de los enfermos estaban infectados por genotipos VHC 1 o 4. La carga viral VHC basal era de 6,08 (5,68-6,33) log₁₀ UI/ml. Existía una cirrosis hepática en 22 pacientes (33%).

Se detectó una carga viral de VHC indetectable a las 12 semanas de tratamiento con PEG-IFN y RBV en 41 enfermos (62%), 21 de ellos de genotipo VHC 2 o 3 y 20 de genotipo VHC 1 o 4; en éstos, el tratamiento fue programado para 48 semanas. Otros 8 pacientes (12%), uno de ellos con genotipo VHC 2 y el resto con genotipo VHC 1 o 4, presentaron una reducción de al menos 2 log₁₀ en la carga viral de VHC a la semana 12 y carga viral de VHC indetectable a la semana 24 de tratamiento; en éstos, el tratamiento fue programado para 72 semanas. En el resto de pacientes (17 enfermos, 26%), en los que no se observó respuesta viral precoz, el tratamiento fue suspendido.

Durante el tratamiento anti-VHC, se disminuyeron las dosis de PEG-IFN o de RBV en 5 enfermos (9%) y se retiró el tratamiento en 9 individuos (14%), como consecuencia de efectos adversos directamente relacionados con los fármacos. Cuarenta (61%) de los 66 enfermos tratados presentaron una RFT. En la semana +24, 28 (42%) presentaban una RVS y 12 (19%) habían presentado una recaída.

En todos los enfermos con RFT (n = 40) se llevó a cabo una evaluación en la semana +12 tras la finalización de la terapia anti-VHC. En dicha revisión, la carga viral de VHC sérica fue indetectable en 28 de estos pacientes y el 100% de ellos presentaron RVS (*tabla 2*). El VPP para RVS de una carga viral VHC indetectable a la semana +12 fue del 100% (intervalo de confianza al 95%: 98,21-100%).

Tabla 2

Respuesta al tratamiento anti-VHC en una muestra de 66 enfermos coinfectados por VIH y VHC

	Genotipos 1 o 4 (n = 43)	Genotipos 2 o 3 (n = 23)	Total (n = 66)
Respuesta al final del tratamiento (n, %)	19 (44)	21 (91)	40 (61)
RNA de VHC indetectable en la semana +12 tras la finalización del tratamiento (n, %)	14 (33)	14 (61)	28 (42)
RNA de VHC indetectable en la semana +24 tras la finalización del tratamiento (RVS) (n, %)	14 (33)	14 (61)	28 (42)

RVS: respuesta virológica sostenida.

Discusión

El estándar actual para la definición de RVS es la presencia de una carga viral de VHC indetectable en la semana +24 tras la finalización del tratamiento anti-VHC¹. En el presente estudio de enfermos coinfectados por VIH y VHC tratados con una combinación de PEG-IFN y RBV, la determinación de RNA de VHC a la semana +12 tras finalizar el tratamiento en aquellos con RFT (61% de los tratados) demostró ser tan efectiva como la determinación a la semana +24 para confirmar la existencia de una RVS. Un reciente estudio en enfermos coinfectados por VIH y VHC apoya asimismo esta afirmación⁹. El hecho de que la determinación de la carga viral de VHC a la semana +12 presente un VPP del 100% refuerza la observación de que las recaídas ocurren precozmente en el periodo posfinalización del tratamiento.

En conclusión, tanto en enfermos monoinfectados por VHC^{3,4} como en coinfectados por VIH y VHC (presente trabajo), el seguimiento postratamiento de la infección crónica por VHC para detectar la presencia de RVS o recaídas puede ser acertado a 12 semanas, estableciéndose así una nueva definición de RVS. La reducción del periodo de seguimiento a 12 semanas puede disminuir los costes asociados a la determinación de la respuesta, así como acelerar la evaluación de la eficacia de nuevos esquemas terapéuticos.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por ayudas a la investigación del Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo (FIS 08/0869) y de la Consejería de Salud, Junta de Andalucía (PI-0076/2008).

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335–74.
- George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009;49:729–38.
- Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;51:1122–6.
- Aghemo A, Rumi MG, De Nicola S, Colombo M. Twelve-week posttreatment follow-up predicts a sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin therapy. *Hepatology*. 2010;52:1170–1.
- Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a longterm retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001;34:1193–9.
- Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progression to liver fibrosis and cirrhosis of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2003;36:491–8.
- Iorio A, Marchesini E, Awad T, Gluud LL. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20. CD004888.
- Mira JA, Valera B, Arizcorreta-Yarza A, González-Serrano M, Torre J, Santos I, et al. Rapid virological response at week 4 predicts response to pegylated interferon plus ribavirin among HIV-HCV coinfecting patients. *Antiviral Therapy*. 2007;12:523–9.
- Rivero-Juárez A, Mira JA, Pérez-Camacho I, Macías J, Camacho A, Neukam K, et al. Twelve week post-treatment follow-up predicts sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin therapy in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1351–3.