

Efecto del tratamiento antirretroviral de gran actividad en la carga viral del virus de la hepatitis C en los primeros tres años de seguimiento

Carlos Tornero^a, Concepción Gimeno^b, Rafael Igual^c, Alicia Santamaría^c, Eva Gil^c y Santos Rull^c

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Francesc de Borja. Gandia. Valencia.

^bServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

^cServicio de Microbiología. Hospital Francesc de Borja. Gandia. Valencia. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha considerado ineficaz en el control de la viremia por el virus de la hepatitis C (VHC) en el primer año de tratamiento. Se evalúa el efecto del tratamiento antirretroviral efectivo prolongado en la carga viral del VHC.

PACIENTES Y MÉTODO: Se relacionó a aquellos pacientes con infección por el VIH y serología positiva para el VHC, que tras iniciar el TARGA mantenían cargas virales para el VIH indetectables durante al menos 3 años. Se determinaron las CV-VHC basalmente y a los 2 y 3 años.

RESULTADOS: Veintiún pacientes cumplían los criterios de inclusión, de los que 12 eran *naïves* y el resto habían sido tratados con mono o biterapias aunque tenían CV-VIH elevadas. La CV-VHC se mantuvo sin cambios significativos y con valores relativamente estables durante los tres años. Sin embargo, dos pacientes negativizaron la CV-VHC a los dos años, manteniéndose en el control a los tres años.

CONCLUSIONES: Los pacientes que responden al TARGA mantienen cifras de CV-VHC estables, si bien algunos enfermos aclaran el ARN del VHC cuando el tratamiento se prolonga más de dos años.

Palabras clave: Tratamiento antirretroviral. Carga viral. Virus de la hepatitis C.

Effect of HAART on HCV viral load in the first three years of follow-up

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Highly active antiretroviral therapy (HAART) has been considered to be ineffective in controlling hepatitis C viremia in the first year of treatment. The present study evaluates the effect of prolonged HAART upon HCV-VL.

PATIENTS AND METHOD: We selected those cases with positive serology for HCV, never been treated with protease inhibitors (PIs) at baseline, which after the introduction of HAART maintained undetectable HIV viral loads (HIV-VL) uninterrupted for at least three years. Determinations were made of HCV-VL at baseline and after two and three years of HIV-VL suppression. Spearman coefficient and Friedman test were used.

RESULTS: Of these patients, 21 satisfied the inclusion criteria. HCV-VL remained without significant changes and with relatively stable levels throughout the three-year follow-up period. However, two patients showed HCV-VL negative conversion after two years, that persisted after three years.

CONCLUSIONS: Patients who respond to HAART maintain stable HCV-VL. Some subjects may exhibit HCV RNA clearance in the first two years of treatment, maintaining this situation after three years.

Key words: Antiretroviral therapy. Viral load. HCV.

Correspondencia: Dr. C. Tornero.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Francesc de Borja.
P.º Germanías, 71, 46700 Gandia. Valencia. España.
Correo electrónico: tornero_car@gva.es

Recibido el 12-12-2002; aceptado para su publicación el 22-4-2003.

Las combinaciones de fármacos en los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) han modificado el pronóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con reducción de las infecciones oportunistas y mejoría en la supervivencia, si bien es menos conocida la repercusión sobre la frecuente coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC)¹. Publicaciones y comunicaciones a congresos han objetivado la ineficacia del TARGA y la reconstitución inmunitaria en la reducción de la viremia por el VHC, sobre todo en el primer año de tratamiento¹, si bien algunos trabajos han apuntado beneficios del TARGA en la coinfección por el VHC, como la reducción en los valores de las transaminasas², la disminución de la carga viral intrahepática del VHC³, e incluso la negativización de la viremia para el VHC cuando se prolonga el tratamiento efectivo durante más de 12 meses⁴⁻⁷.

Nos planteamos conocer el efecto a largo plazo del tratamiento antirretroviral y la reconstitución inmunitaria en la viremia del VHC en un pequeño estudio piloto.

Pacientes y método

Se incluyó a los pacientes con infección por el VIH seguidos en el Hospital Francisco de Borja de Gandia. Desde 1997, en cada extracción en la que se solicitaba la carga viral para el VIH (CV-VIH), se separaban 2 ml de plasma que se almacenaban en el congelador a -80 °C, por lo que se dispone de unas 3-4 muestras anuales.

A través de la base de datos y los seguimientos informatizados se seleccionó a los pacientes con serología positiva para el VHC que, tras iniciar el TARGA, mantuvieron CV-VIH por debajo del límite de detección durante al menos tres años ininterrumpidos. Los pacientes nunca habían recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa, aunque podían haber recibido tratamientos con uno o dos análogos de los nucleótidos, manteniéndose con CV-VIH elevadas en el momento de iniciar el TARGA. No se excluyeron cambios de tratamientos no originados por fracasos inmunológicos ni virológicos, ni pacientes con *blips*, definidos como aquellos con determinaciones de CV-VIH detectables pero inferiores a 10.000 copias/ml, que no se repiten en controles posteriores, sin que sean necesarios cambios del tratamiento antirretroviral.

Se determinó la carga viral para el virus de la hepatitis C (CV-VHC) en las muestras basales, a los dos y a los tres años de la supresión de la CV-VIH. Se registraron también la evolución de los valores de las transaminasas y las distintas combinaciones de antirretrovirales empleadas en cada caso.

La serología para el VHC se realizó mediante enzimoinmunoanálisis (Ortho® HCV-3 y Axim® MEIA) con

confirmación mediante RIBATM, y el análisis cuantitativo de ARN mediante Amplicor HCV monitor versión 2 (Roche Diagnostics®) con límite de detección de 600 UI/ml.

La determinación de CV-VIH se realizó también mediante Amplicor Monitor Roche®, siendo el límite de detección de 400 o 50 copias/ml, dependiendo del período.

Para el estudio de la relación entre las variables basales se calculó el coeficiente de correlación de Spearman. La comparación de los valores de las variables en una evolución a lo largo del tiempo (basal, a los dos años y tres años), se realizó con la prueba no paramétrica de Friedman. Para todo ello se utilizó el paquete estadístico SPSS y el criterio de decisión para significación estadística se estableció en un nivel α de 0,05 o inferior.

Resultados

Un total de 117 pacientes iniciaron TARGA durante los años 1997 y 1998. De ellos, 21 cumplían los criterios de inclusión: serología para el VHC positiva y CV-VIH por debajo de los límites de detección durante los tres años posteriores a la introducción del TARGA. Doce eran *naïves* y el resto habían recibido mono o biterapia previa pero tenían CV-VIH elevadas.

Los datos correspondientes a las cifras basales se indican en la tabla 1, donde destaca que 5 pacientes partían de recuentos de linfocitos CD4 menores de 100 cs/ml y 7 pacientes tenían más de 500 cs/ml.

Las enzimas hepáticas basales estaban dentro de los límites normales en 6 casos (en 8 los valores de alaninaminotransferasa [ALT] normales) y en tres se hallaban por encima de dos veces los límites.

TABLA 1

Características basales de los pacientes antes de iniciar el tratamiento antirretroviral de gran actividad

ALT (UI/l)	49,2 (41)
AST (UI/l)	50,3 (45)
FA (UI/l)	193,1 (75,2)
GGT (UI/l)	535 (49,4)
Recuento linfocitos CD4 (cs/ml)	339 (253)
Carga viral VIH (copias/ml)	207.035 (275.000)
ARN-VHC (UI/ml)	159.019 (2.178.919)
(log ₁₀ UI/ml)	5,4 (1,38)

Valores expresados como media (DE). ALT: alaninaminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa.

No encontramos relación entre la CV-VHC basal y las cifras de CD4, CV-VIH, ALT, aspartatoaminotransferasa, gamma-glutamiltranspeptidasa y fosfatasa alcalina. Cuatro pacientes tenían CV-VHC basales por debajo de los límites de detección, que se mantuvieron durante el seguimiento en dos de ellos. En los otros dos se objetivó a los dos años una mínima elevación de la CV-VHC (1.670 y 1.080 UI/ml), que volvió a ser indetectable a los tres años.

Las enzimas hepáticas a los dos y tres años de la supresión de la CV-VIH suprimida no mostraron variaciones significativas respecto a las cifras basales.

La evolución de las cifras de CV-VHC se muestra en la figura 1. En términos globales no hubo variaciones significativas a lo largo del tiempo, con valores relativamente estables.

Dos casos negativizaron la CV-VHC a los dos años y la negativización se mantenía a los tres años. Estos dos pacientes tenían recuentos basales de linfocitos CD4 basales de 650 y 250 cs/ml, nunca habían sido tratados, y se obtuvo una buena respuesta inmunitaria con TARGA, alcanzándose, en el segundo de los casos, las 560 ml. La CV-VHC era relativamente baja en ambos (960.000 y 184.000 UI/ml, respectivamente) y se conocía su serología positiva para el VHC desde más de dos años antes. Las enzimas hepáticas estaban dentro de los límites normales en uno y presentaban discretas elevaciones basales y en el seguimiento en el otro caso, probablemente en el contexto de ingesta alcohólica intermitente.

Discusión

Los datos de nuestro estudio muestran que la mayoría de los pacientes infectados por el VIH que reciben TARGA en los tres primeros años mantienen valores estables de viremia para el VHC sin modificaciones significativas en las cifras de las enzimas hepáticas.

En dos casos observamos, como otros autores, la negativización de la viremia para el VHC de forma sostenida. Podría atribuirse a que la reconstitución inmunitaria conseguida mediante el TARGA permitiría alcanzar las cifras de aclaramiento viral del VHC de la población no coinfecada por el VIH. Sin embargo, podría argumentarse que la infección por el VHC suele preceder a la del VIH. Las oscilaciones propias de la dinámica viral tampoco explicarían razonablemente estos resultados, pues tras la primoinfección, que está descartada en nuestros dos pa-

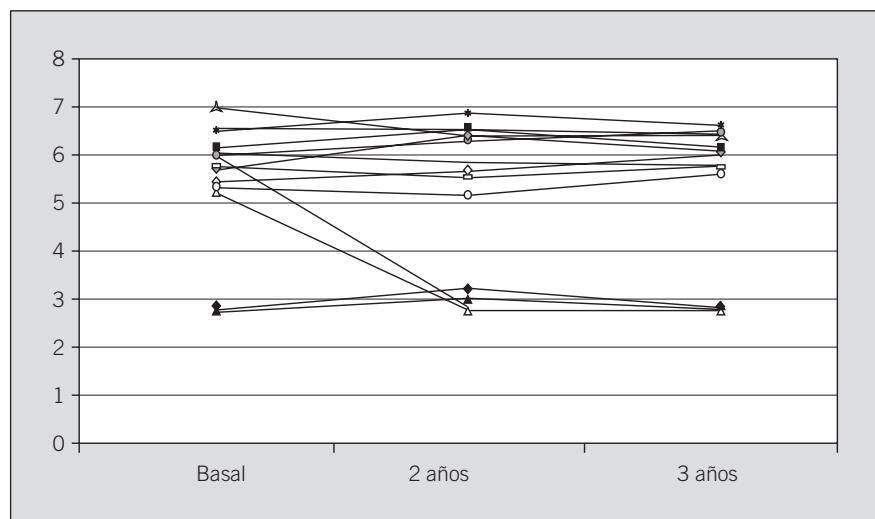


Fig. 1. Evolución de los valores de ARN del virus de la hepatitis C (log₁₀ UI/ml).

cientes, los valores de viremia suelen permanecer relativamente estables y no tender a la negativización^{8,9}. Se han descrito oscilaciones mayores de la CV-VHC incluso con períodos de indetectabilidad, pero suceden habitualmente en pacientes que se hallan en situaciones especiales, como la hemodiálisis, donde pueden influir otros factores como la inmunodepresión de la uremia, la activación del interferón α , la menor sensibilidad de la técnica mediante β -PCR o incluso el efecto depurador de partículas de ARN-VHC del dializador¹⁰. Las condiciones técnicas de recogida de muestras y de congelación, aunque importantes, tampoco deberían haber influido en nuestros resultados.

Con las limitaciones propias de un pequeño estudio descriptivo piloto, es posible que un reducido porcentaje de pacientes aclaren el ARN para el VHC como efecto del TARGA a los dos años, efecto que se mantiene a los tres años, sin que hayamos observado que nuevos pacientes negativicen la CV-VHC en esta última determinación.

En la mayoría de los pacientes las cifras de viremia se mantienen estables, aunque podría ser razonable actualizar periódicamente los valores de viremia del VHC antes de iniciar el tratamiento específico por si la reconstitución inmunitaria hubiera producido el aclaramiento. Finalmente la posibilidad de la contribución del TARGA a la negativización de la CV-VHC debería considerarse a la hora de evaluar la respuesta a los tratamientos específicos para el VHC, cuando concurren ambos tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper CL, Cameron DW. Review of the effect of highly active antiretroviral therapy on hepatitis C virus (HCV) RNA levels in human immunodeficiency virus and HCV coinfection. *Clin Infect Dis* 2002;35:873-9.
2. Torre D, Tambini R, Cadario F, Barbarini G, Moroni M, Basilico C. Evolution of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis c virus in patients treated with highly active anti-retroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:1579-85.
3. Neau D, Trimoulet P, Winnock M, Le Bail B, Schvorer E, Legrand E et al. Impact of protease inhibitors on intrahepatic C virus viral load. *AIDS* 2001;15:1736-8.
4. Pérez-Olmeda M, García Samaniego J, Soriaño V. Hepatitis C viraemia in HIV-HCV co-infected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:21.
5. Yokozaki S, Takamatsu J, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, et al. Immunologic dynamics in hemophilic patients infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: influence of antiretroviral therapy. *Blood* 2000; 96:4293-9.
6. Fialaire P, Payan C, Vitour D. Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1999;180:574-5.
7. Bare P, Massaud I, Corti M, Villafañe MF, Pérez M, Tezanos M. Clearance of hepatitis C viremia in hemophilic patients under highly active antiretroviral treatment. Proceedings of XIV International AIDS Conference; 2002, July 7-12; [abstract C10973].
8. Hollingsworth RC, Sillekens P, Van Deurse P, Neal KR, Irving WL. Serum HCV RNA levels assessed by quantitative NASBA®: stability of viral load over time, and lack of correlation with liver disease. *J Hepatol* 1996;25:301-306.
9. Gordon SC, Dailey PJ, Silverman L, Khan BA, Kodali VP, Wilber JC. Sequential serum hepatitis C viral RNA levels longitudinally assessed by branched DNA signal amplification. *Hepatology* 1998;28:1702-6.
10. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Cole MJ, Vinson S, et al. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 2000;35:122-9.