



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

¿Podemos adelantar el diagnóstico de la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento frente al VHC?

Can we advance the diagnosis of the sustained virological response to 12 weeks after finishing HVC treatment?

José A. Mira ^{a,b} y Juan Macías ^{a,*}

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario de Valme, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla, España

^b Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

La hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C (VHC) continúa siendo uno de los aspectos más relevantes del manejo del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por un lado, la prevalencia de coinfección por VIH/VHC en los pacientes naïve incorporados a cohortes españolas ha disminuido del 67% en 1997 al 14% en 2006¹, fenómeno claramente relacionado con la disminución en el uso de drogas por vía parenteral entre los casos de infección por VIH diagnosticados por primera vez durante este periodo. A pesar de ello, actualmente más de la mitad de los enfermos infectados por VIH lo están también por VHC en nuestro país². Por otro lado, la mortalidad relacionada con fallo hepático por la hepatopatía crónica por VHC es una de las causas más frecuentes de muerte en los pacientes coinfectados por VIH/VHC que reciben tratamiento antirretroviral en nuestro entorno³.

Los tratamientos dirigidos a conseguir una respuesta virológica sostenida (RVS), es decir, la erradicación del VHC, son prioritarios en los individuos coinfectados por VIH/VHC, ya que frenan la progresión de la enfermedad hepática disminuyendo claramente la incidencia de descompensaciones y muertes por esta causa⁴. Por lo tanto, el objetivo en el paciente coinfectado por VIH/VHC es conseguir que se alcance la RVS. Se define la RVS como la presencia de una carga viral del VHC indetectable 24 semanas después de finalizar la terapia contra la infección por VHC. Hasta la esperada llegada de los nuevos antivirales contra el VHC en los individuos infectados por VIH, la combinación de interferón pegilado (IFN-peg) y ribavirina (RBV) es el tratamiento de elección en esta población. En base a los principales ensayos clínicos y estudios de cohortes realizados en enfermos coinfectados por VIH/VHC, el porcentaje de individuos que consiguen RVS con la terapia combinada con IFN-peg y RBV oscila entre el 27 y 50%, mientras alrededor del 20% de los pacientes recidivan tras alcanzar una respuesta virológica al finalizar el tratamiento (RFT)⁵⁻⁸.

La recomendación sobre el momento preciso en el que evaluar la RVS se basa en los primeros ensayos clínicos con IFN-peg y RBV en pacientes monoinfetados por VHC y coinfectados por VIH/VHC, en los que se observó que la probabilidad de detección de ARN-VHC plasmático tras objetivarse una carga viral del VHC indetectable a las 24 semanas después de terminar la terapia con IFN-peg y RBV era muy baja^{5,6,9,10}. Sin embargo, no hay razones a priori que justifiquen que la RVS no pueda determinarse en momentos más precoces que las 24 semanas tras finalizar el tratamiento frente al VHC. Igualmente, tampoco hay datos que sugieran que puedan existir recidivas posteriores a las 24 semanas después de finalizar la terapia con IFN-peg y RBV. Así, de modo similar a lo que sucede cuando se produce un rebrote viral inmediato tras suspender un tratamiento antirretroviral en los pacientes infectados por el VIH, en los enfermos tratados frente al VHC que presentan una recidiva, probablemente el rebrote de la carga viral del VHC suceda de forma rápida tras la finalización de esta terapia.

El estudio que presentan en este número Girón-González et al.¹¹ evalúa si la determinación de ARN-VHC a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento predice la RVS a la terapia con IFN-peg y RBV en pacientes coinfectados por VIH/VHC. Aunque el tamaño muestral del estudio no fue elevado, concretamente se evaluaron 40 enfermos coinfectados que consiguieron una RFT, los resultados obtenidos son inequívocos. Así, los 28 sujetos que presentaron una carga viral del VHC indetectable (por debajo del límite de detección de 12 UI/ml) a las 12 semanas tras acabar el tratamiento con IFN-peg y RBV consiguieron una RVS a las 24 semanas. En base a los datos obtenidos, los autores del trabajo sugieren modificar la definición de la RVS, adelantándola a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento, momento en el que se podría determinar con seguridad si un paciente presenta una RVS o una recidiva.

Los resultados obtenidos por Girón-González et al. confirman los observados en estudios recientes con el mismo objetivo realizados en pacientes con hepatopatía crónica por el VHC. Martinot-Peignoux et al.¹² determinaron en un estudio con un tamaño muestral elevado, 573 pacientes con RFT, la predicción de una RVS en base a la carga viral del VHC detectada en la semana 12

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmacias@cica.es (J. Macías).

postratamiento. Los resultados de este estudio mostraron un valor predictivo positivo (VPP) del 99,7% de la carga viral del VHC indetectable a las 12 semanas de terminar el tratamiento frente al VHC para diagnosticar la RVS. De igual forma, Aghemo et al.¹³ observaron un VPP del 100% del ARN-VHC plasmático a las 12 semanas postratamiento, tanto para límites de detección de 15 UI/ml como de 50 UI/ml, para predecir la RVS.

En lo que se refiere a la población coinfectada por VIH/VHC, Rivero-Juárez et al.¹⁴ han mostrado recientemente que la determinación del ARN-VHC plasmático en la semana 12 postratamiento también predice la RVS a IFN-peg y RBV en esta población. En este estudio, donde se incluyeron a 104 enfermos tratados con IFN-peg y RBV con RFT, los 83 pacientes con carga viral del VHC indetectable a las 12 semanas postratamiento presentaron posteriormente una RVS a las 24 semanas de finalizar la terapia contra la infección crónica por el VHC. Por otro lado, Medrano et al.¹⁵ estudiaron el momento en que se producen las recidivas tras un tratamiento con IFN-peg y RBV en pacientes con y sin infección por VIH. Los resultados del trabajo mostraron que solo 2 de las 47 recidivas determinadas fueron posteriores a las 12 semanas de terminar el tratamiento. Además, en el estudio filogenético realizado, una de las dos recidivas fue considerada una reinfección, mientras en la otra recidiva no se pudo descartar que el paciente se hubiera expuesto nuevamente a la misma fuente de la infección original. Por lo que, una posible recidiva tardía, después de las 12 semanas tras finalizar el tratamiento frente al VHC, debería ser considerada como una reinfección, salvo que un estudio filogenético permita afirmar lo contrario.

En definitiva, en base a los estudios existentes que han evaluado esta cuestión, en nuestra opinión existe suficiente información para que en las nuevas recomendaciones sobre el manejo de la hepatopatía crónica por el VHC se modifique la definición de RVS al tratamiento frente al VHC con IFN-peg y RBV. De esta forma, se adelantaría el establecimiento de la RVS a las 12 semanas tras concluir la terapia frente al VHC. Esta nueva definición ya se está poniendo en práctica en ensayos clínicos que están evaluando la eficacia de los nuevos antivirales de acción directa frente al VHC. Esta modificación tendría algunas consecuencias positivas. Primero, los resultados de RVS procedentes de ensayos clínicos se podrían comunicar con antelación. Segundo, el número de visitas a las consultas sería menor, con la consiguiente disminución de los costes. Finalmente, nos podríamos plantear más rápidamente el inicio de nuevos tratamientos frente al VHC al conocer antes si un enfermo ha presentado una recidiva. Estos retratamientos más precoces podrían beneficiar especialmente a los sujetos a los que se les ha administrado una terapia de duración acortada.

Bibliografía

- Pérez-Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert M, Gutiérrez F, Moreno A, et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1467-70.
- Merchant N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS.* 2006;20:49-57.
- Pineda JA, García-García JA, Aguilar Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2007;46:622-30.
- Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009;50:407-13.
- Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;351:438-50.
- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2839-48.
- Soriano V, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. Premature treatment discontinuation in HIV/HCV-coinfected patients receiving pegylated interferon plus weight-based ribavirin. *Antivir Ther.* 2007;12:469-76.
- Pineda JA, Mira JA, Gil de los Santos I, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:1347-54.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
- Girón-González JA, Márquez MJ, Márquez M, Corchado S, Soto MJ, Martín-Aspas A, et al. La valoración de RNA del virus de la hepatitis C realizada a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento predice la respuesta virológica sostenida en enfermos con coinfección por VIH y VHC. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2011 Sep 9 [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.eimc.2011.07.005.
- Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclerc 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.
- 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.
- Medrano J, Barreiro P, Resino S, Tuma P, Rodríguez V, Vispo E, et al. Rate and timing of hepatitis C virus relapse after a successful course of pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1397-401.