

## Tratamiento de la hepatitis crónica C en el paciente coinfectado por el VIH

M. Laguno y J. Mallolas

Servicio de Infecciones. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Los pacientes con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afectados de una hepatopatía crónica C (HCC) deben ser aconsejados para prevenir la transmisión, controlar su función hepática, evitar tóxicos tales como el alcohol que pueden acelerar la evolución de su hepatopatía y si es posible recomendar el tratamiento (AII).

Antes de iniciar ninguna terapia se debe realizar un cribado para descartar la existencia de otras infecciones hepáticas crónicas como el virus de la hepatitis B (VHB) o bien si ha habido contacto con el virus de la hepatitis A (VHA). En caso de no presentar anticuerpos, los pacientes deben ser vacunados ya que el riesgo de hepatitis fulminante en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) que se sobreinfectan por un VHA o VHB es mayor al de la población general (AII).

### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es la erradicación del virus para evitar la progresión a cirrosis hepática y el desarrollo de sus complicaciones. Se considera una respuesta correcta o respuesta virológica sostenida (RVS), si el ARN-VHC se mantiene negativo a los 6 meses tras finalizar la terapia. En la mayoría de los pacientes, la RVS se asocia a la curación definitiva de la infección y, por tanto, a un descenso marcado del riesgo de progresión de la enfermedad (AI).

Otro beneficio potencial de la terapia con interferón y ribavirina es la obtención de cierta mejoría histológica, con la consiguiente disminución del riesgo de evolución a fallo hepático terminal y hepatocarcinoma, que se puede valorar incluso en aquellos pacientes que no consiguen negativizar el VHC (CIII).

Por último, en el paciente coinfectado, la erradicación del VHC conlleva la mejoría del control y el pronóstico de la infección por el VIH al aumentar la tolerancia a los anti-retrovirales.

### FÁRMACOS

El tratamiento de la hepatitis crónica C desde su descubrimiento en 1989 se basó en la administración de interferón durante un tiempo prolongado. La adición de ribavirina al interferón, a mediados de la década pasada, y, más recientemente, la introducción del interferón pegilado, han determinado un aumento sustancial de la eficacia del tratamiento con relación a la monoterapia con interferón. De hecho, la tasa de respuesta virológica sostenida que se obtiene con los tratamientos actuales es entre 3 y 5 veces superior a la que se obtenía hace tan sólo unos pocos años. Los primeros ensayos de tratamiento para el VHC en los pacientes con infección crónica por el VIH se realizaron con interferón alfa en monoterapia. Se trataron de estudios con pocos pacientes llevados a cabo en la época previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). La tasa media de RVS obtenida de estas experiencias se sitúa alrededor del 15%. Posteriormente se añadió a la terapia con interferón alfa la ribavirina. La experiencia con esta combinación en los pacientes coinfectados no es muy amplia y los datos de eficacia global se sitúan alrededor del 22%, oscilando según los trabajos entre el 16 y el 40%. Se han comunicado varios estudios con un amplio número de pacientes incluidos, donde se evalúa la terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina. En la tabla 1 se recogen los resultados más destacables de los 4 ensayos clínicos publicados hasta el momento. Aunque existen diferencias en el diseño y en la población incluida en cada uno de ellos, todos concluyen que la respuesta es significativamente mayor en los pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina (RVS: 27-44%) que en aquellos tratados con interferón convencional y ribavirina (RVS: 12-21%). Es importante resaltar que la proporción de pacientes que presentan una

Correspondencia: Dr. J. Mallolas.  
Servicio de Infecciones. Hospital Clínic.  
Villarroell, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mallolas@clinic.ub.es

TABLA 1. Resultados del tratamiento con interferón pegilado + ribavirina en comparación con la combinación estándar de interferón + ribavirina en el paciente VIH-1

Autor, año	Tratamiento	Duración (sem.)	Núm. de casos	Respuesta virológica sostenida (%)		
				Global	Genotipos 1-4	Genotipos 2-3
Carrat et al, 2004 Estudio Ribavir	IFN $\alpha$ -2b (3 MU, 3 x sem.)	48	207	20	6	43
	Ribavirina (0,8 g/d)					
Laguno et al, 2004	IFN $\alpha$ -2b PEG 12 KD (1,5 $\mu$ g/kg/sem.)	48	205	27	17	44
	Ribavirina (0,8 g/d)					
	IFN $\alpha$ -2b (3 MU, 3 x sem.)	24*	43	21	7	47
	Ribavirina (0,8-1,2 g/d)	48				
Torriani et al, 2004 Estudio Apricot	IFN $\alpha$ -2b PEG 12 KD (100-150 $\mu$ g/sem.)	24*	52	44	38	53
	Ribavirina (0,8-1,2 g/d)	48				
	IFN $\alpha$ -2a (3 MU, 3 sem.)	48	289	12	7	20
	Ribavirina (0,8 g/d)					
Chung et al, 2004	IFN $\alpha$ -2a PEG 40 KD (180 $\mu$ g/sem.)	48	290	40	29	62
	Ribavirina (0,8 g/d)					
	IFN $\alpha$ -2a PEG 40 KD (180 $\mu$ g/sem.)	48	289	20	14	36
	Placebo					
ACTG A5071	IFN $\alpha$ -2a (6 MIU 3 x sem., 12 sem. y 3 MIU 3 x sem., 36 sem.)	48	67	12	6	33
	Ribavirina (1-1,2 g/d)	48	66	27	14	73
	IFN $\alpha$ -2a PEG 40 KD (180 $\mu$ g/sem.)					
	Ribavirina (0,6-1 g/d)					

\*24 semanas de tratamiento si: genotipo 2 o 3 y ARN-VHC basal < 800.000 IU/ml.

respuesta favorable es significativamente superior (del 44-73%) en los pacientes infectados por genotipos 2 o 3 del VHC que para aquellos infectados por genotipo 1 o 4, del 14-38%.

En España está autorizada la utilización de ribavirina y de los dos interferones pegilados, el alfa-2b y el alfa-2a. Las características físico-químicas de ambos preparados y su comportamiento farmacodinámico son diferentes; no obstante, por los resultados de eficacia observados en los ensayos clínicos con uno u otro producto (ver tabla 1), es razonable asumir en el momento actual que su utilidad clínica puede ser muy similar. Con el propósito de confirmar o no esta hipótesis, existe al menos un estudio randomizado en pacientes coinfectados en marcha que intenta comparar directamente la eficacia y seguridad de ambas alternativas, pero por el momento no disponemos de resultados. Así, actualmente, a los pacientes coinfectados a los cuales se indique terapia anti-VHC se recomienda tratar con la combinación de interferón pegilado alfa-2b (PegIntron® 1,5  $\mu$ g/kg/semana) o interferón pegilado alfa-2a (Pegasys® 180  $\mu$ g/semana) y ribavirina (Rebetol® o Copegus®, 800-1.200 mg según peso o genotipo, diariamente repartida la dosis en 2 tomas) (AI).

La duración recomendada del tratamiento anti-VHC en el paciente coinfectado es motivo de estudio y discusión. Algunos autores han valorado que el aclaramiento del VHC es más lento en los pacientes infectados por el VIH y otros destacan la existencia de una mayor tasa de recidiva del VHC en los pacientes con genotipo 2 y 3 tras haber respondido al final de 24 semanas de terapia. A tenor de estos datos parece oportuno mantener el tratamiento 48 semanas en todos los pacientes coinfectados sin tener en cuenta el genotipo o la carga viral basal (AI).

Nuevas estrategias terapéuticas se han ensayado en los pacientes coinfectados con la intención de aumentar la eficacia del tratamiento combinado con interferón pegila-

do y ribavirina. Los datos de que disponemos apuntan a que alargar la terapia a 72 semanas no aumenta la tasa de respuesta (BII). Del mismo modo, la intensificación con doble dosis de interferón pegilado las primeras semanas de tratamiento tampoco ha resultado en una elevación en la tasa de respuesta viral sostenida (BII). A la vista de estos datos, parece claro que es necesario esperar a la llegada de nuevos fármacos que se incorporen al arsenal terapéutico para combatir el VHC.

## INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Las indicaciones de tratamiento no están perfectamente delimitadas. En principio todos los pacientes con HCC con transaminasas elevadas sin evidencia de contraindicaciones mayores son candidatos a recibir tratamiento, particularmente en los casos con fibrosis hepática o con mayor riesgo de progresar a cirrosis. La presencia de cirrosis, clínicamente compensada, no contraindica el tratamiento, aunque las probabilidades de respuesta virológica son menores.

En la población coinfectada, además de cumplirse los mismos criterios de indicación de terapia que en los pacientes con VHC aislado, debemos tener en cuenta varios aspectos relacionados con el control del VIH. En primer lugar, que el paciente mantenga respecto a su infección crónica por el VIH una buena situación clínica sin evidencia de infecciones oportunistas activas. Diferentes trabajos en cohortes tratadas con INF han demostrado una mejor respuesta en pacientes que presentaban una carga viral indetectable o baja y unos CD4 estables, a poder ser por encima de 250 cél./ml (BII). Además, dados los posibles problemas de interacciones farmacológicas o de efectos adversos, se recomienda que el paciente se encuentre bajo tratamiento antirretroviral estable o sin nece-

sidad del mismo. Un estudio español que analizó una cohorte de pacientes coinfectados candidatos a tratamiento con interferón y ribavirina valoró que sólo el 50% de ellos cumplían todos los criterios de indicación para la terapia.

Los pacientes coinfectados presentan una peor tasa de respuesta al tratamiento, una mayor probabilidad de interrumpirlo y, posiblemente, de desarrollar efectos adversos en comparación a la población mono infectada para el VHC. Por lo tanto, en esta población, la terapia anti-VHC debe ser indicada de forma individualizada sopesando las ventajas e inconvenientes de iniciarla o diferirla.

En este sentido deben tenerse en cuenta todos los factores asociados a una buena respuesta al tratamiento: los comunes a los de la población mono infectada como son el sexo femenino, la edad inferior a 40 años, el genotipo VHC 2 o 3, la carga viral baja del VHC (ARN-VHC < 800.000 UI/ml) y la no existencia de fibrosis avanzada en la biopsia y los factores que se relacionan al control del VIH como el valor de CD4 (> 500 células/mm<sup>3</sup>) y una carga viral baja del VIH (ARN-VIH < 10.000 copias/ml). Además debe valorarse la menor probabilidad de complicaciones graves en pacientes que no precisen tratamiento antirretroviral simultáneamente, el riesgo de desarrollar toxicidad o de presentar interacciones medicamentosas y, por último, la disponibilidad del paciente para realizar el tratamiento de forma adecuada.

Si el objetivo del tratamiento en aquellos pacientes con fibrosis avanzada-cirrosis que no respondieron a las 12 o 24 semanas de tratamiento combinado es el de entretener o prevenir la progresión de la enfermedad podría valorarse el mantener monoterapia con interferón. No obstante, la dosis, duración y beneficios obtenidos con esta intervención están todavía por confirmar en los ensayos clínicos que actualmente están en marcha con este objetivo (CIII).

## **TOLERANCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO**

La presentación de efectos adversos a la terapia es muy frecuente. La sintomatología es diversa y su intensidad muy variable por lo que la tolerancia al tratamiento también es muy distinta de unos pacientes a otros. El apoyo psicológico y el estímulo al paciente para que cumpla adecuadamente el tratamiento son a menudo factores importantes en el éxito terapéutico.

El interferón al inicio del tratamiento puede dar lugar a síntomas parecidos a la gripe: astenia, artromialgias, cefalea y fiebre a las pocas horas después de su administración. Es frecuente la presentación de anorexia con pérdida de peso. Asimismo son comunes las manifestaciones en el área neuropsiquiátrica como dificultad para concentrarse, insomnio y tendencia a la depresión, que pueden ser intensas y causar dificultades para el desarrollo de las actividades habituales del paciente. El interferón puede ocasionar neutropenia y trombocitopenia lo que hace necesario la vigilancia regular del hemograma y el ajuste de

las dosis si fuera preciso. Otros efectos adversos, menos frecuentes, son las alteraciones de la función tiroidea o la exacerbación de una enfermedad autoinmunitaria de base. Estos trastornos pueden ser permanentes y su detección obliga a considerar la interrupción del tratamiento.

La ribavirina ocasiona anemia hemolítica que determina con frecuencia un descenso moderado de la concentración de hemoglobina. Este descenso ocurre en las primeras semanas de tratamiento y no es progresivo. En algunos casos la hemoglobina se recupera espontáneamente, pero en otros casos obliga a disminuir la dosis del fármaco o bien a la utilización de factores estimuladores de la hematopoyesis como la eritropoyetina y, si la respuesta no es la adecuada, incluso a retirar la RBV definitivamente del tratamiento. Asimismo, la ribavirina tiene un efecto teratogénico; este hecho, unido a que se desconocen todavía sus efectos sobre la espermatogénesis, hace que se aconseje a ambos sexos el empleo de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ribavirina y los seis meses siguientes. La tolerancia gástrica de la ribavirina es buena si bien se aconseja que las tomas coincidan con la ingesta de alimentos, pues parece que la absorción del principio activo es mayor en ese momento. Otro efecto secundario frecuente y de base poco conocida es la tos seca, irritativa y generalmente leve que presentan los pacientes tratados con este fármaco.

En general, el espectro de efectos adversos descritos en el paciente coinfectado es similar al de los pacientes mono infectados. Sin embargo, existen algunos efectos secundarios que podrían potenciarse con el VIH y el tratamiento antirretroviral; ejemplos de ello son la existencia de una mayor toxicidad a nivel del sistema nervioso central por el interferón o una mayor incidencia de anemia por la ribavirina.

La sintomatología depresiva se presenta con una elevada frecuencia en los pacientes coinfectados tratados con interferón; dicha clínica responde correctamente a dosis bajas de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como el citalopram que, además no interfiere con el resto del tratamiento.

Teniendo en cuenta la toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento anti-VHC es aconsejable evitar el uso concomitante de zidovudina en estos pacientes por su posible efecto aditivo (DII).

Es frecuente observar la presencia de linfocitopenia con descenso significativo del valor absoluto de linfocitos CD4 manteniéndose el valor porcentual y sin evidenciar un aumento de riesgo de infecciones oportunistas.

Un efecto adverso importante, no comunicado hasta el momento durante el tratamiento de los pacientes mono infectados por VHC, es la aparición de toxicidad mitocondrial en forma de acidosis láctica y/o pancreatitis. Su incidencia es baja, pero presenta una alta tasa de mortalidad. La ribavirina es un análogo de nucleósido que puede tener un efecto inhibitorio sobre la gammapolimersa mitocondrial, así como potenciar la acción intracelular de la didanosina (DDI) lo cual daría lugar a la aparición de este cuadro (EII). La publicación de varios casos de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica asociada dio lugar a que la

Food and Drug Administration (FDA) realizara un comunicado donde recomienda evitar el uso de forma concomitante de DDI y ribavirina. Asimismo, la estavudina (D4T), especialmente en combinación con DDI, debe también evitarse en los pacientes que inician terapia anti-VHC ya que se asocia a un mayor riesgo de toxicidad mitocondrial (EII).

Afortunadamente, la mayoría de los efectos secundarios son de fácil manejo clínico; sin embargo, debemos tener presente que alrededor del 14-21% de los pacientes presentan síntomas que conducen a la interrupción del tratamiento (AI).

En el manejo de estos efectos adversos se emplean diferentes fármacos como son: paracetamol, en ocasiones junto a antiinflamatorios no esteroideos, para los síntomas similares a la gripe (AII); eritropoyetina para la anemia severa (BI); factor estimulante de granulocitos para la neutropenia severa (CIII); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para la depresión clínicamente valorable (AII); tratamiento hormonal sustitutivo en caso de hipotiroidismo (AII) y betabloqueantes como tratamiento sintomático del hipertiroidismo (CIII).

## SEGUIMIENTO

Se recomienda que los pacientes que inician la terapia con INF y RBV sean evaluados en el momento inicial, cada 2 semanas las primeras 4 semanas de tratamiento y, a ser posible, de forma mensual hasta finalizar el tratamiento. En las visitas de seguimiento es importante realizar una anamnesis dirigida hacia la aparición de efectos adversos, así como una analítica completa para descartar problemas hematológicos o alteraciones bioquímicas. En los pacientes seropositivos, se recomienda determinar el recuento de linfocitos CD4 y la viremia por VIH al mes de iniciar la terapia y cada 3 meses durante el resto del tratamiento. También debe monitorizarse cada tres meses la función tiroidea por el riesgo de desarrollo de trastornos autoinmunes a este nivel.

La disponibilidad de métodos serológicos para investigar y cuantificar la presencia de ARN-VHC en el suero ha permitido estudiar la relación entre la respuesta virológica inicial y el resultado final del tratamiento. Se ha determinado que la ausencia de respuesta tras 24 semanas de tratamiento combinado tiene un valor predictivo negativo del 100% en relación con la respuesta sostenida; por lo tanto, se debe considerar la interrupción de la terapia en

los pacientes que permanecen con viremia VHC positiva tras 6 meses de tratamiento con INF y RBV. Estudios más recientes han confirmado que un descenso menor de dos logaritmos tras doce semanas de tratamiento tiene este mismo valor predictivo negativo. Esta información es útil para decidir de forma precoz la interrupción del tratamiento; en esta decisión puede ser prudente considerar otras circunstancias individuales como la tolerancia a la terapia o el beneficio que puede esperarse de la continuación del tratamiento en los pacientes sin respuesta virológica inicial, particularmente en enfermos con fibrosis avanzada o con cirrosis.

## PREVENCIÓN

Las personas adictas a drogas por vía parenteral (ADVP) que no están infectadas por el VHC deben ser informadas del riesgo, animadas a abandonar el consumo de drogas y, si esto no es posible, que utilicen los servicios para un consumo seguro. El uso de preservativo para las relaciones sexuales es una medida eficaz para el control de la transmisión a este nivel. En la actualidad, no existen vacunas para el VHC.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Cargnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS*. 2004;18:1-12.
- Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al; ECC Jury. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*. 2005;42(5):615-24.
- Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. APRICOT Study Group. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351:438-50.
- Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al; AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451-9.
- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al; ANRS HCO<sub>2</sub> RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(23):2839-48.
- Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:27-36.