

Tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados por el VIH: ¿cuándo y cómo tratar?

Enrique Ortega
González

Unidad de
Enfermedades
Infecciosas
Hospital
General
Universitario
Valencia

Resumen

La coinfección VIH/ VHC es frecuente en nuestro entorno: se estiman unas tasas de prevalencia del VHC superiores al 50% en los pacientes VIH. El curso de la hepatitis C se altera con la coinfección, progresando más rápidamente a formas avanzadas y a cirrosis, y produciendo un gran impacto de morbimortalidad en los pacientes VIH.

El interferón pegilado asociado a la Ribavirina es el tratamiento de elección en los pacientes coinfectados, aunque la tasas de respuesta son inferiores que en los mono infectados. Esto puede ser debido tal vez, entre otros factores, a la mayor tasa de interrupción por efectos adversos o por abandonos de seguimiento; a la interacción de los fármacos ARV en la actividad antiviral de los fármacos antiVHC; a la dinámica de aclaramiento de la infección por VHC más lenta en coinfectados, y a una peor respuesta linfocitotóxica frente al VHC. Los candidatos al tratamiento serían aquellos con más de 300 CD4, niveles altos de transaminasas y una carga viral del VIH indetectable o baja. Debido al aclaramiento más lento de la viremia en los pacientes coinfectados, los tiempos más adecuados de tratamiento y la determinación de la respuesta precoz como predictor de la respuesta final deben definirse específicamente para esta población. En los pacientes con cirrosis hepática y en aquellos tratados simultáneamente con d4T y/o ddl existe un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos graves, por lo que deberán ser monitorizados estrechamente durante su tratamiento.

Palabras claves: VIH. VHC. Hepatitis C. Interferon Pegilado. Ribavirina. Coinfección.

Abstract

The coinfection HIV / VHC is quite frequent situation in our environment. It is estimated a prevalence rate of VHC of over 50% in HIV patients. The course of the hepatitis C changes with the coinfection progressing more quickly to advanced forms and cirrhosis, and producing a great morbimortality impact in the patient HIV.

The pegylated interferon associated to the Ribavirin is the preferred treatment of the coinfecting patients although the response rates are inferior to those mono infected. This could be due to among other factors: the interruption rate as a result of possibly adverse effects; to the interaction of

the ARV drugs in the antiviral activity of the drugs antiVHC; to the dynamics of clearing of the infection, slower VHC in coinfecting, and to a worse lymphocytotoxic reaction with respect to VHC. The candidates to the treatment would be those with more than 300 CD4, high levels of ALT and a viral load of the indetectable HIV or low. Due to a slower clearing in the viremia of the coinfecting patients, the most appropriate times of treatment and the determination of the precocious reaction as an indicator of the final response should be defined specifically for this population. In the patients with hepatic cirrhosis and in those treated simultaneously with d4T and/or ddl there exists a bigger risk of developing serious adverse effects, so they will be monitored closely during their treatment.

Key words: HIV. VHC. Hepatitis C. The pegylated interferon. Ribavirin. coinfection.

Introducción

La utilización sistemática de los inhibidores de la proteasa en el arsenal terapéutico frente al VIH durante la segunda mitad de la década de los 90, ha marcado un punto de inflexión en la historia natural de la infección por el VIH. En los países desarrollados, y por tanto con dotaciones presupuestarias destinadas a tal fin, se ha observado un claro descenso de la morbilidad y mortalidad atribuibles al VIH¹.

En nuestro país las estadísticas reflejan un descenso llamativo de la incidencia anual de casos de Sida. Por el contrario, en otras áreas geográficas como en los países sub-saharianos, la pandemia sigue avanzando en progresión geométrica con prevalencias de infección en algunos países que superan el 20% de la población general.

El virus de la hepatitis C (VHC) comparte con el VIH el mecanismo de transmisión parenteral, y en nuestro medio, donde el mayor grupo de riesgo para la adquisición del VIH lo constituyen los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), la coinfección por VHC alcanza cifras elevadas. Por ello,

Correspondencia:
Enrique Ortega González
Unidad de Enfermedades
Infecciosas
Hospital General
Universitario
Tres Creus s/n
Valencia 46014
E-mail: ortega_enr@gva.es

al mejorar sustancialmente el pronóstico vital de los pacientes con infección VIH, se ha observado un aumento de la prevalencia de complicaciones debidas a enfermedades concurrentes, como ocurre con la enfermedad crónica hepática.

Morbimortalidad de la coinfección viral

En las unidades médicas destinadas al diagnóstico y tratamiento de los pacientes infectados por el VIH se ha venido observando en los últimos años una tendencia incrementada de la enfermedad terminal hepática como causa de mortalidad hospitalaria^{2,3}. Se comprueba el descenso de las enfermedades relacionadas con el sida y el aumento de la enfermedad terminal hepática, convirtiéndose ésta en una de las principales causas de muerte de estos pacientes⁴.

En otras áreas geográficas donde la práctica de riesgo para la adquisición del VIH no es preferentemente la vía endovenosa, y por tanto la coexistencia de la infección por ambos virus no resulta tan frecuente, los resultados del estudio de las diversas cohortes de pacientes son similares, revelándose la hepatitis/cirrosis como el principal motivo de defunción, si sumamos su diagnóstico como causa inmediata o causa relacionada con la muerte⁵.

Coinfección de los virus hepatotropos con el VIH

En los pacientes VIH españoles existe una menor prevalencia de la coexistencia de la infección del virus de la hepatitis B (VHB) y el VIH. Ya durante la última década se ha producido un descenso de la prevalencia, tanto en los grupos con prácticas de riesgo de adquisición del VIH por vía sexual (homosexual) como por la de abuso de drogas por vía venosa. Se detectaron descensos entre los años 1988 y 2000 del 2,5% al 0,7% en los varones homosexuales y del 6,2% al 3,4% en los ADVP⁶.

La tasa de replicación del VHB aumenta a medida que progresa la inmunodeficiencia. Sin embargo, existe un efecto protector paradójico sobre el hígado: se observa en general una reducción del infiltrado portal y del grado de necrosis a pesar del aumento de los títulos de HBc Ag tisular, debido probablemente a la inmunodepresión producida por el VIH⁷. Además, tienen una mayor posibilidad de transmi-

sión del virus ya que sus tasas de seroconversión espontánea del HbeAg son inferiores a las de los pacientes mono infectados. De igual forma se ha publicado un mayor riesgo de fibrosis en estos pacientes aun con cambios mínimos inflamatorios. El riesgo de desarrollar cirrosis fue cuatro veces superior, y el grado de fibrosis, mayor, en los pacientes coinfectados en comparación con los infectados sólo por el VHB.

Recientes avances demuestran que la proteína X del VHB induce la replicación del VIH. Algunos estudios presentados en la conferencia Internacional del Sida celebrada en Barcelona en el 2002, analizan la influencia del VHB en la progresión del VIH y concluyen que la presencia del VHB no influye en la progresión ni en la respuesta a la terapia antirretroviral⁸. De igual forma no parece suponer un mayor riesgo de hepatotoxicidad si no existe otra patología del hígado⁹.

Es sabido que el VHC tiene una distribución universal, estimándose en 100 millones los portadores, y que presenta una gran variabilidad genética: existen 6 grandes variantes genotípicas y múltiples subtipos. En España predomina el genotipo 1b. Los genotipos más frecuentes en otras áreas son: En EEUU y Oeste de Europa, los 1a y 1b. En Japón y Taiwan se encuentran con más frecuencia los genotipos 1b, 2a y 2b. El genotipo 3 se ha descrito en el Norte de Europa, Tailandia y Australia. El genotipo 4 predomina en Oriente Medio; el genotipo 5 en Sudáfrica, y el 6 se ha encontrado en Hong-Kong.

En nuestro medio, la prevalencia del virus de la hepatitis C (VHC) en la población general se estima en 2-3%. En los pacientes infectados por el VIH se encuentran prevalencias del VHC de alrededor del 6% en homosexuales, del 60-80% en hemofílicos y del 50-75% en adictos a drogas por vía venosa (ADVP).

La coinfección VHC/VIH es la de mayor impacto en nuestro entorno y por tanto el problema de la coinfección y sus consecuencias nos compete de una forma directa. Se ha observado en algunos estudios que la progresión clínica e inmunológica hacia SIDA es más rápida en los pacientes con infección por VHC que en los pacientes no infectados por VHC¹⁰, aunque no existe unanimidad al respecto¹¹.

Se han detectado diferencias en la presencia de los genotipos en pacientes coinfectados por el VIH, dependiendo del factor de riesgo de la infección. La infección por más de un genotipo se ha observado en un 40% en hemofílicos y en un 10% de los ADVP.

Diversos estudios han analizado el impacto que produce el VHC sobre el VIH: los linfocitos dañados por

la infección del VIH afectarán a la apropiada respuesta inmune frente al HCV y el aumento de la CV-VIH y el descenso de los CD4 son más probables en los pacientes co-infectados. Estudios realizados en la época anterior a la utilización de la terapia altamente efectiva (TARGA) mostraron que el genotipo del VHC tendría importancia, ya que se ha observado una mayor y más rápida progresión a Sida o muerte para el genotipo 1 que para el resto de los genotipos. Así, en un estudio en pacientes hemofílicos VIH el riesgo relativo de progresión a sida o muerte fue 2,8 para genotipo 1a/1b. Sin embargo otros trabajos no encuentran ningún efecto de VHC sobre el tiempo de desarrollo a SIDA o a la muerte¹².

Las lesiones hepáticas por VHC se deben a mecanismos inmunes y también a la acción citopática directa del virus. Se ha observado en varios estudios que la infección por VIH acelera la progresión de la infección por VHC, de forma que la aparición de cirrosis es más precoz¹³. Un reciente estudio realizado en el Reino Unido evalúa la progresión de la fibrosis en los pacientes coinfectados VHC con respecto a los mono-infectados, y concluye que la progresión de la fibrosis es 1,5 veces más rápida en los coinfectados que en los no coinfectados¹⁴.

Por tanto, la infección VIH parece influir determinadamente en el curso natural de la infección por el VHC. Se vio que los niveles de ARN del VHC eran más altos en los pacientes coinfectados. Estos hallazgos eran independientes del nivel de CD4, y han sido confirmados por otros estudios. En el ensayo caso-control de pacientes infectados por VHC y por VIH/VHC se constató que la fibrosis era más alta en los coinfectados y que la cirrosis era más frecuente en aquellos con un número de CD4 más bajo: 45% en aquellos con un número de CD4 inferiores a 200, 17% en aquellos con más de 200 CD4, y del 10% en los pacientes infectados por el VHC y negativos para el VIH.

Otros autores informan que el VIH no altera de forma apreciable el espectro del VHC. Un estudio compara¹⁵ dos grupos de pacientes, uno de 22 coinfectados (50% con CV-VIH indetectable; CD4 de 557; más del 80% con más de 200 CD4; 32% con Fibrosis avanzada y 14% con Cirrosis). El otro grupo es de 109 pacientes con infección VHC no VIH. No se observaron diferencias significativas histológicas entre los dos grupos. En cualquier caso y en los dos grupos: ni los aspectos clínicos, ni bioquímicos ni los factores biológicos pudieron predecir de forma fiable la fibrosis avanzada o de la cirrosis.

Como se sabe, el nivel de transaminasemia no es un buen indicador de la lesión producida por el VHC,

observándose lesiones de hepatitis crónica activa en sujetos infectados por el VHC con transaminasas normales. Un estudio evalúa la procedencia de utilizar el aumento de las transaminasas como factor para recomendar la biopsia hepática en los pacientes coinfectados por VIH/ VHC. Se analizaron las biopsias hepáticas de 24 pacientes, 14 con transaminasas anormales y 10 con normalidad enzimática. En todos los pacientes con ALT elevadas se presentan signos de inflamación \pm fibrosis, pero respecto a las 8 biopsias valorables, de los 10 pacientes que tenían normalidad enzimática en 2/8 existían severas lesiones hepáticas, inflamación \pm fibrosis¹⁶.

En el estudio de las hepatopatías crónicas en los pacientes coinfectados, la biopsia del hígado es importante para establecer su estadio respecto a la fibrosis y cirrosis, y por consiguiente el pronóstico del paciente. Es importante excluir otros agentes coexistentes que podrían ser responsables de la lesión del hígado, como la toxicidad de las drogas empleadas en la terapia TARGA y otras infecciones. Además de éstos, otros factores de riesgo para la progresión de la fibrosis son el sexo del paciente, el tiempo transcurrido desde la infección por el VHC y la ingesta de alcohol.

En resumen, la coinfección del VHC -VIH es frecuente en nuestro país; el 70% de los pacientes infectados por el VIH presentan como mecanismos de transmisión de este virus la práctica de riesgo de adicción a drogas por vía venosa, y de estos pacientes el 70% han sido infectados por el VHC. Por tanto, la prevalencia de coinfección es alta, superior al 50%. Está demostrada la influencia del VIH sobre la infección por el VHC: el aumento de la carga viral del VHC motivado por el VIH agrava las lesiones hepáticas e influye en la transmisión materno-fetal del VHC. Los pacientes coinfectados deben ser cuidadosamente evaluados desde el punto de vista hepático para proceder a su tratamiento cuando su situación clínica e inmunológica lo permitan para obtener los mejores resultados.

Existen datos que indican que la terapia combinada interferón/ribavirina en los pacientes coinfectados aumenta la expectativa de vida ajustada a calidad y presenta un análisis costo-efectividad comparable a otras intervenciones clínicas normalmente aceptadas, con diferencias según del genotipo del que se trate¹⁷.

Tratamiento de la Coinfección VIH/VHC

El tratamiento de la hepatitis crónica en pacientes coinfectados queda justificado, si fuera preciso, por

el elevado riesgo de morbimortalidad de causa hepática que se observa en los pacientes con infección VIH estable, por el nada despreciable riesgo de toxicidad hepática por ARV en coinfectados VHC/VIH y por el hipotético riesgo incrementado de progresión de la inmunodeficiencia. El objetivo del tratamiento será la erradicación del VHC.

Desde que el año 1986 Hoofnagle *et al*, en un ensayo piloto, trataron 10 pacientes con hepatitis NoA-NoB (más tarde se comprobó que el 90% eran hepatitis C) con interferón, y obtuvieron en seis pacientes respuesta completa y en dos parcial. Se comprobó que la biopsia hepática realizada a los respondedores doce meses más tarde evidenciaba una mejoría notable de la inflamación y de la necrosis¹⁸. El Interferón se ha convertido en el fármaco básico de la terapia frente al VHC. Desde entonces han sido muchos los pacientes con hepatitis que han sido tratados en todo el mundo. A partir de 1992 se realizaron diversos ensayos piloto de terapia con Interferón-alfa en pacientes con hepatitis crónica por VHC coinfectados por el VIH. En la mayoría de ellos, aunque no son comparables, el estado inmunológico de los pacientes estaba moderadamente preservado y se encontraban en los primeros estadios de la infección VIH. Por este motivo se observaron tasas de respuesta sostenida, aunque inferiores, comparables a los grupos de pacientes con hepatitis crónica sin coinfección VIH. La respuesta sostenida estaba definida como una normalización de las transaminasas y una supresión de la viremia por lo menos seis meses después de la retirada de la terapia. Se identificaron como factores predictivos de respuesta una cifra alta de CD4 y un genotipo del VHC distinto del 1.

Más tarde, a partir de 1998, se observó, que la Ribavirina, un análogo de la guanosina que inhibe la replicación "in vitro" de virus RNA. Su mecanismo de actividad antiviral no está definido totalmente, pero que parece actuar inhibiendo la formación de RNAm. La Ribavirina tenía un papel sinérgico en asociación con Interferón, aumentando la respuesta al tratamiento. A pesar de que no inhibe por sí sola la replicación del VHC, produce una normalización de los enzimas hepáticos y mejora la histología del hígado.

En pacientes VIH negativos la terapia de combinación de Interferón + Ribavirina produce una respuesta sostenida entre el 28-40%¹⁹⁻²¹. De los ensayos clínicos se obtuvo la evidencia de que los pacientes con hepatitis crónica C infectados por los genotipos 2 y 3, tienen mayor respuesta mantenida y en menos tiempo de tratamiento que los genotipos 1y 4, y que en el caso del genotipo-1 respondían mejor los que presentaban una menor carga viral basal del VHC.

De esta forma se han identificado una serie de factores que se asocian de forma independiente a una mejor respuesta virológica sostenida al tratamiento con Interferón estándar mas Ribavirina. Son: el genotipo 2 y 3; la carga viral del VHC inferior a 850.000 U.I / ml, el estadio de fibrosis 0-1; el sexo femenino y la edad inferior a los 40 años²².

La indicación del tratamiento con Interferón más Ribavirina en pacientes no VIH, serían aquellos pacientes con transaminasas persistentemente elevadas, viremia VHC positiva, hallazgos de fibrosis y/o moderada inflamación en la biopsia hepática, incluida la cirrosis hepática estadio A de Child. Son contraindicaciones absolutas, el embarazo, las alteraciones psiquiátricas graves como psicosis con ideas de suicidio, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferiores a 50 ml/min y la cirrosis hepática (Estadio B y C de Child)²³.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC (HCC) en pacientes con infección VIH estable sería conseguir la erradicación sostenida del VHC, e incluso, en ausencia de respuesta virológica completa, retrasar la progresión a cirrosis. En los pacientes con fibrosis hepática avanzada (Estadios 3 o 4) el tratamiento con IFN α + Ribavirina puede retrasar la progresión clínica e histológica hacia cirrosis. El tratamiento con Interferón de los individuos con cirrosis compensada podría disminuir el riesgo de hepatocarcinoma y de otras complicaciones²⁴, si bien esta consideración teórica precisa ser confirmada.

Esta terapia combinada utilizada en pacientes coinfectados parece segura y consigue, en los casos de una situación inmune estable, una tasa aceptable de respuesta sostenida aunque inferior a los pacientes no coinfectados. Los estudios, que no son comparables en los criterios de inclusión ni en la duración ni en las dosis de Ribavirina, y que se han realizado en la mayoría de los casos en número pequeño de pacientes, obtienen una respuesta sostenida global del 22%²⁵⁻²⁹.

Se comprobó que en los paciente coinfectados y tratados con terapia combinada de IFN+Rib, con la administración diaria de Interferón se obtenían unas tasas de respuesta superiores durante el tratamiento y de respuesta sostenida que con la administración clásica de tres veces a la semana. Además no suponía un aumento de los efectos adversos y sí produjo un efecto positivo en la adherencia, puesto que este brazo el tratamiento presentó menos abandonos. Sin embargo las tasas de respuesta viral sostenida por intención de tratar fueron bajas³⁰.

¿Cuáles son las causas de menor eficacia INF+RIB en pacientes coinfectados VIH/VHC? Se han enume-

rado entre ellas la mayor tasa de interrupción por efectos adversos o por abandonos de seguimiento; las interacción de los fármacos ARV en la actividad antiviral de los fármacos antiVHC; la confluencia de factores asociados a peor respuesta: sexo (mayoritariamente hombres en los coinfectados), la alta viremia VHC y grado de fibrosis e inmunosupresión, y la dinámica de aclaramiento de la infección por VHC más lenta en coinfectados³¹ debido probablemente a una peor respuesta linfocitotóxica frente al VHC³².

Se ha constatado que la dinámica viral del VHC en los pacientes tratados con Interferón pasa por una primera fase rápida de aclaramiento viral de duración inferior a los dos días y por una segunda fase de aclaramiento de las células infectadas por el virus de tres a cuatro semanas³³. También que la respuesta rápida inicial es un factor predictivo de repuesta sostenida al tratamiento, ya que aquellos pacientes que no responden inicialmente tienen menos probabilidades de obtener una respuesta viral sostenida³⁴.

El Interferón convencional presenta un problema farmacodinámico, ya que con su administración tres veces a la semana se producen en su concentración plasmática valles en los cuales se pierde la presión farmacológica sobre la replicación viral del VHC. La pegilación del Interferón con la adición de una molécula de polietilglicol consigue que éste tenga una vida media mayor, lo que le permite tener niveles constantes de Interferón circulante y poder administrarlo una vez a la semana. El peginterferón logra una significativa mayor tasa de aclaramiento tanto en la fase I (aclaramiento de virus libre) como en la fase II (aclaramiento de células infectadas) que el Interferón estándar³⁴.

Estos datos sugerían una mejor repuesta con la utilización del fármaco, que se ha visto confirmada en dos grandes estudios: el primero³⁵ compara tres brazos de tratamiento con un número elevado de pacientes; INF estándar + Ribavirina (444 pacientes); Pegasys (Interferón pegilado -Roche) (224 pacientes) y un tercer brazo con Pegasys + Ribavirina Pegasys + RBV (453 pacientes). La respuesta viral sostenida global, para la rama de Pegasys + Rib es del 56%, siendo del 46% para el genotipo 1 y 76% para el 3. El segundo estudio³⁶ compara tres brazos, el primero con Interferón estándar + Ribavirina (505) y los otros dos con distintas dosis de Pegintrón (Interferón pegilado - Schering-Plough) + Ribavirina (514 y 511 respectivamente). Los resultados del brazo de Pegintrón a dosis habitual más Ribavirina son de respuesta sostenida de 54%; siendo del 42 para el genotipo 1 y 82% para el 3.

Por el momento, los datos que se tienen de respuesta al tratamiento con Interferón pegilado más Ribavirina en pacientes coinfectados son escasos, y se han obtenido de estudios con un número escaso de pacientes con respuestas sostenidas del 20%³⁷. En otros sólo se dispone de datos de repuestas durante el tratamiento, con cifras esperanzadoras cercanas al 50% de negativización del RNA a las 12 semanas³⁸, y otro estudio en pacientes hemofílicos coinfectados VIH/VHC obtiene resultados de respuesta sostenida con Interferón pegilado y Ribavirina del 31% en el genotipo 1 y del 55% en los genotipos distintos del 1³⁹.

La hipótesis explicativa de esta menor respuesta al Interferón pegilado más Ribavirina en los pacientes coinfectados por VIH-VHC es la probabilidad de que se requieran dosis más altas de Interferón (o Interferón pegilado) y un tiempo más prolongado de tratamiento para alcanzar una supresión mantenida de la replicación viral, que en último lugar permita la erradicación del VHC. Un estudio compara el aclaramiento viral del VHC genotipo 1, en pacientes con infección VIH: se observa un significativo mayor aclaramiento viral con el tratamiento con Pegilado - Ribavirina, frente al Interferón estándar más Ribavirina. Se requerirían, según un estudio matemático, una media de 4,5 años para eliminar el virus con INF + RIB, frente a 194 días con el tratamiento de Pegilado + Ribavirina⁴⁰.

Si aceptamos estos resultados como norma general, en los pacientes coinfectados con VHC genotipo 1, deberemos cuestionarnos y revisar el criterio de falta respuesta (persistencia del RNA-VHC) a las 24 semanas del inicio del tratamiento.

Se precisan los resultados finales de los grandes estudios en marcha en pacientes coinfectados para demostrar una mayor eficacia respecto a las pautas clásicas (Appricot, ACTG A5071). También hay que definir factores de respuesta precoz con tratamiento (Appricot, ACTG A5071), los tiempos de tratamientos más adecuados (052), qué subgrupo de pacientes es susceptible de tratamiento simplificado (Appricot, 024, M78024), cuál es la dosis de Ribavirina más adecuada y cuál definir estrategia de tratamiento ARV secuencial o concomitante (y en este caso con qué fármacos).

Del estudio APRICOT (*Aids Pegasys® Ribavirina International Coinfection Trial*), no disponemos de los resultados de eficacia, toda vez que no han sido publicados, ni facilitados a los coinvestigadores. Esperemos que se hagan públicos en breve, ya que es el ensayo más ambicioso realizado en coinfectados, con un total de 814 pacientes, y brazos que compa-

ran el Interferón "clásico" y el Pegasys, ambos con Ribavirina.

El protocolo del ensayo U.S.Co-Infection Trial⁴¹ trata a una población de 154 pacientes coinfectados con un alto porcentaje de terapia TARGA estable y con CV-VIH indetectable, la media de CD4 de 497. Un 23% de los pacientes redujeron en más de 2-Ig la CV-VHC en la semana 12 al ser tratados con Interferón pegilado alfa-2a en monoterapia. Se han comunicado⁴² los resultados provisionales del ensayo ACTG A5071. Se trata de un ensayo abierto, randomizado y multicéntrico con dos grupos de pacientes, a los que se les administra Pegasys + Ribavirina frente a IFN alfa-2a 6/3 MIU + RBV. Los criterios de inclusión eran CD4 > 100; CV-VIH < 10.000 con TARGA o bien CD4 > 300 sin HAART y por supuesto RNA-HCV positivo e histología alterada. El criterio de respuesta se estableció en RNA-VHC indetectable a la semana 24. En el momento de la comunicación de los datos habían llegado a las 24 semanas de tratamiento 133 pacientes. Los resultados de eficacia mostraron la indetectabilidad del RNA-VHC en el 44% de los pacientes tratados con Pegasys frente al 17% de los tratados con Interferón convencional. En el análisis por genotipos la respuesta de la rama del Pegasys frente a la del Interferón "clásico" fue del 44% frente al 7% respectivamente para los genotipos 1 y 4, y del 80% frente al 40% para los genotipos 2 y 3.

En la actualidad está en marcha en nuestro país un ambicioso ensayo multicéntrico⁴³: el M78024. Las características de los pacientes eran CD4 media de 643 cel/mm; un 50% eran genotipo 1; 14% genotipo 4 y un 35% genotipos 2 y 3 y el 76% de ellos estaban sometidos a terapia Haart. El diseño del ensayo se inicia monoterapia con Pegasys hasta la cuarta semana y si en ese momento no se ha producido la indetectabilidad del RNA del VHC se añade Ribavirina. Los resultados provisionales de los pacientes que han llegado a la 24 semana del tratamiento presentaban respuesta virológica el 45% de los genotipos 1; el 56% del genotipo 4; y el 91% de los infectados por el genotipo 2 y 3.

Como antes hemos comentado, entre los factores que se han señalado como asociados en la menor respuesta al tratamiento de los pacientes coinfectados está la mayor tasa de abandonos. En este sentido hay que valorar los efectos adversos debidos al Interferón, a la Ribavirina y los derivados de las posibles interacciones entre el TARGA y el tratamiento para la hepatitis.

Los adversos más frecuentes del Interferón son el síndrome pseudogripal, cefalea, fatigabilidad, fiebre,

escalofríos, mialgias, trombocitopenia, también aparecen en el curso del tratamiento la alopecia, pérdida de concentración, irritabilidad, labilidad emocional, depresión y con una frecuencia sensiblemente inferior polineuropatía, paranoia, retinopatía, convulsiones y en algunos casos ideación suicida⁴⁴.

La Ribavirina puede reducir la fosforilación de la Zidovudina cuando se incubaron simultáneamente en cultivos celulares; por el contrario, puede potenciar la fosforilación "in vivo" de análogos de la purina, como el ddl. El efecto adverso de la Ribavirina más frecuente es la anemia de corte hemolítica. Los fármacos utilizados en la terapia TARGA pueden potenciar los efectos adversos de la terapia frente al VHC, como es el caso de la anemia en los pacientes a los que se les administra Zidovudina y Ribavirina, o la pancreatitis con la asociación de Didanosina y Ribavirina, la acidosis láctica e hiperlactacidemia sintomática con la utilización de d4T/ddl con Ribavirina, así como también pérdida de peso y lipoatrofia.

La exposición a didanosina o su metabolito activo (dideoxyadenosine 5'-triphosphate) aumenta cuando ésta se co-administra con la Ribavirina, pudiendo aumentar la toxicidad clínica relacionada con la didanosina. La coadministración debe hacerse con cautela, y deben supervisarse estrechamente los pacientes y suspender el tratamiento en el caso de que aparezcan signos o síntomas de pancreatitis, los hiperlactatemia sintomáticos, o la acidosis láctica⁴⁵.

Un estudio recientemente presentado⁴⁶ describe los ocho casos de hiperlactacidemia presentados en un estudio de Interferón pegilado más Ribavirina: dos de ellos requirieron hospitalización, y uno con resultado de muerte. El TARGA que llevaban los pacientes contenía en 6 d4t, 5 ddl, 3 IPs, 3 INNTIs. El riesgo relativo de aparición de hiperlactacidemia fue superior para el ddl y el d4T (d4T RR 2,2 y ddl RR 8). Otros estudios también han mostrado este efecto adverso, señalando que hasta un 16% de los pacientes que toman conjuntamente ddl y IFN + Ribavirina presentan toxicidad mitocondrial⁴⁷.

En algún ensayo en pacientes coinfectados se ha señalado un mayor número de efectos adversos grado IV en los pacientes que llevaban el Peginterferón frente a los del Interferón estándar, pero la tasa de abandonos no expresó diferencias significativas: 15% en la primera rama frente al 12% en la segunda⁴². En este sentido, un 14% de los pacientes del U.S. Co-Infection Trial⁴¹ abandonaron el ensayo por diversos motivos antes de la 12ª semana de tratamiento.

Del estudio Apricot sí tenemos datos de seguridad: como hemos comentado antes, en este estudio reclu-

taron 814 pacientes que se randomizaron (Brazos PEG y IFN + Riba). El número de pacientes con cirrosis fue de 136, es decir el 17%. Los efectos adversos graves del estudio, en el total de los pacientes, fueron del 14%. En los pacientes con cirrosis estos adversos graves fueron del 21%. Un 1,6% del total de los pacientes sufrieron descompensación hepática, y todos ellos presentaban cirrosis al inicio del estudio. De éstos, un 76% tomaban d4T, un 46,1% ddl y un 53,8% ITINNs. Durante el estudio se produjeron 10 exitus (1,2%), siendo siete de ellos cirróticos (5,11% del total de los cirróticos). Las causas de muerte fueron 5 por fallo hepático, uno por Sida y otro paciente por suicidio. De los tres pacientes no cirróticos las causas de muerte fueron el Sida, neumonía y adenocarcinoma. Se observaron siete casos (7/814 0,9%) de acidosis láctica sintomática y todos ellos eran cirróticos. Todos tomaban d4T 7/7 (100%) y cinco de ellos (71%) ddl.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, la respuesta a la pregunta sobre cuándo y cómo tratar podría contestarse en el sentido de que la opción terapéutica en los pacientes coinfectados es el Interferón pegilado más Ribavirina. Los candidatos al tratamiento serían aquellos con más de 300 CD4, niveles altos de transaminasas y una carga viral del VIH indetectable o baja.

La duración del tratamiento se ha establecido por extrapolación de los resultados en los pacientes mono infectados en seis meses para los genotipos 2 y 3 y un año para los genotipos 1 y 4. Y los criterios de respuesta se han establecido en la negativización del RNA-VHC en la semana 24 y en el descenso de 2 logaritmos de la CV-VHC en la semana 12. Pero los pacientes VIH con hepatitis crónica, debido al genotipo, 1 muestran una respuesta virológica más tardía a IFN + RBV comparados con los VIH negativos. Sin embargo, es probable que la estimación de las 12 semanas para evaluar el descenso de 2 log del RNA-VHC como factor predictivo de respuesta sostenida sea igualmente válida para HIV positivos y VIH negativos y tal vez antes para los infectados por el genotipo 3.

Tal vez a modo de conclusiones, deben comentarse los siguientes aspectos: la respuesta al tratamiento combinado de la HCC en pacientes coinfectados es significativamente inferior a la de pacientes sin infección por el VIH; en todo caso, la respuesta es superior con Interferón pegilado y Ribavirina. Se observa una alta tasa de interrupciones/abandonos puede explicar en parte esta menor eficacia. Debido al aclaramiento de la viremia, más lento en pacientes coinfectados, los tiempos más adecuados de tratamiento y la determinación de la respuesta precoz

como predictor de la respuesta final deben definirse específicamente para esta población.

En los pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados simultáneamente de ambas infecciones las interacciones medicamentosas pueden comprometer la eficacia y potenciar la toxicidad. Son necesarios estudios que definan las mejores estrategias para el tratamiento de ambas infecciones en cada caso.

En los pacientes con cirrosis hepática y en aquellos tratados simultáneamente con d4T y/o ddl existe un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos graves

Precisamos los resultados de estudios más amplios, que se encuentran en desarrollo, para valorar con exactitud las respuestas de las hepatopatías crónicas por VHC en pacientes coinfectados, la duración de las mismas, y definir los criterios predictivos de respuesta.

Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and Mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
2. Martín-Carbonero L, Soriano V, Valencia ME, López M, González-Lahoz J. Impact of Chronic Viral Hepatitis on Hospital Admission and Mortality in HIV-Infected Patients. 8Th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Conference. Chicago: 2001: Abs. 297.
3. Ortega E, Baixauli A, Herrera P, Abril V, Martín A, García Deltoro M, Ballester E, Valero I, García Rodríguez M, Herrera A. Mortalidad hospitalaria por fallo hepático crónico en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1992-2002). XXVIII Congreso Nacional de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Barcelona: 27 Febrero - 1 Marzo 2003.
4. Milinkovic A, Martinez E, De Lazari E, *et al.* Trends ruin mortality and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona (Spain): July 2002; Abstracts Tupe C4758.
5. Green L, Cohen MH, Pulvirenti J, Sélér R. Trends in causes of Death by Gender in Chicago since HAART 1996-2000. Abstracts. XIV Internacional AIDS Conference. Barcelona (Spain): July 2002; MoPeC3337. Fusco GP, Justice AC, Becker SL, Rafanti SP, *et al.* Strategies for Obtaining Consistent Diagnosis for cause of death in an HIV Observational Cohort Study. XIV Internacional AIDS Conference. Barcelona (Spain) July 2002; Abs. 5584.
6. Rodríguez C, Del Romero J, Calvo P, Ballesteros J, Lillo A, Sanabria A, Castilla J. Decline in prevalence of HBV

- and HIV serologic markers and co-infection among voluntary testers. Madrid 1988-2000. XIV International AIDS Conference. Barcelona (Spain): July 2002; Abstracts ThPeC7522
7. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, McNally T, Kelly GE, Tedder RS, Weller IV. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11(5):597-606.
 8. Seaberg EC, Thio CL, Kingley L, *et al.* The role of hepatitis B virus in the progression of HIV and the response to highly active antiretroviral therapy (HAART). XIV International AIDS Conference. Barcelona (Spain): July 2002; Abstracts WePeB6016.
 9. Hoffman-Terry M, Smith A, O'Donnell E, *et al.* Influence of past hepatitis B infection upon risk of highly active antiretroviral therapy induced hepatotoxicity. XIV International AIDS Conference. Barcelona (Spain): July 2002. Abstracts WePeB6017.
 10. Piroth L, Duong M, Quantin C, *et al.* Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS* 1998;12:381-8.
 11. Dorucci M, Pezzotti P, Phillips AN, *et al.* Confection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. *J Infect Dis* 1995;172:1503-8.
 12. Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999;29(1):150-4.
 13. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo, *et al.* HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with unusually rapid progression to cirrhosis. A multicenter study on 547 patients. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
 14. Mohsen AH, Taylor C, Potmann B, *et al.* Progression rate of liver fibrosis in human immunodeficiency virus and Hepatitis C virus coinfecting patients, UK experience XIV International AIDS Conference. Barcelona (Spain): July 2002; Abstracts MoOrB1057.
 15. Sterling RK, Contos MJ, Sanyal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, Wilson MS, Mills AS, Shiffman ML. The clinical spectrum of hepatitis C virus in HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(1):30-7.
 16. Hoffman-Terry M; Reed J. Correlation of ALT with Degree of liver Damage by Biopsy in HIV/HCV. Coinfected Adults. Toronto (Canada): 2000; Abstracts 175 40 ICAAC.
 17. Kuehne FC, Bethe U, Freedberg K, Goldie SJ. Treatment for hepatitis C virus in Human Immunodeficiency Virus-infected patients, Clinical Benefits and Cost-effectiveness. *Arch Intern Med* 2002;162:2545-56.
 18. Hoffnagle JH, Mullen KD, Jones DB. Treatment of the Chronic non-A non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-78.
 19. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339(21):1485-92.
 20. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352(9138):1426-32.
 21. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339(21):1493-9.
 22. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa 2-b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C. The ALGOVIRG. Project Group. *Hepatology* 2000;31:211-8.
 23. Heathcote J. Antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20(2):185-99. Review.
 24. Sulkowsky M, *et al.* The treatment of chronic hepatitis C infection in HIV-infected persons. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: 2000; Session 11.
 25. Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, Altisent C, Ruiz I, Puig L, Esteban R, Guardia J. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001;34(5):1035-40.
 26. Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M, Cadorin L, Tedeschi RM, Talamini R, Carbone A, Tirelli U. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and tribavirin. *AIDS* 2001;15(14):1783-7.
 27. Landau A, Batisse D, Piketty C, Duong Van Huyen JP, Bloch F, Belec L, Bruneval P, Weiss L, Jian R, Kazatchkine MD. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001;15(16):2149-55.
 28. Boche Mt., De Torre M s, Valantin M A, Thibault V, Poynard T, Katlama C, Benhamou Y. 574 Efficacy and Tolerance of IFNá; Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients. Abs 574. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Conference. Chicago: 2001; Abst. 297.

29. Pérez-Olmeda M, Asens V, Romero^M, Colmenero^M, Sánchez-Montero F, Ochoa^A, Santín M, Guardiola J, Blanch J, García-Samaniego J, Soriano V. The HCV/HIV Spanish Study Group Treatment of Chronic Hepatitis C: SHIRT (Spanish HIV Interferon Ribavirin Trial). 653-M Patients. 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Seattle, Washington: 2002;Februaury 24-25.
30. Sulkowski, *et al.* Final Results of Daily vs 3-times Weekly Interferon alpha 2 b. Plus Ribavirin for the Treatment of hepatitis C infection in HIV Persons: A Multi-center, Randomized Open-label Study. Abstract 841. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Boston MA (USA): 2003;Februaury 10-14.
31. Torriani FJ, Ribeiro RM, Gilbert TL, Schrenk UM, Clauson M, Pacheco DM, Perelson AS. Early HCV viral dynamics in HIV/HCV-infected patients on HCV treatment. 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Seattle, Washington: 2002; Februaury 24-25.
32. Lauer G, Nguyen T, Day C, Robbins G, Lucas M, Klenerman P, Chung RT, Walker B. HIV-1/HCV Co-Infection: Comparison of Cellular Immune Responses against 2 Persistent Viruses. 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Seattle, Washington: 2002; Februaury 24-25.
33. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of Interferon-alpha therapy. *Science* 1998;282(5386):103-7.
34. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH, Fricke J, Neumann AU, Modi M, Colucci G, Roth WK. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or pegInterferonalph a2a *Gastroenterology*. 2001; 120(6):1438-47
35. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonzales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. PegInterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis c virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
36. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. PegInterferon alfa-2b plus ribavirin compared with Interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9302):263.
37. Goelz J, Klausen G, Moll A, *et al.* Efficacy and tolerante of therapy with IFN-alpha /RBV and peg IFN-alpha / RBV in HIV-/HCV –coinfectd IVDUs XIV Internacional AIDS Conference. Barcelona (Spain): 2002;July Abstracts MoPeB 3258.
38. Rockstroh JK, Schulz C, Gauss S, *et al.* Pegylated Interferon -alpha and Rubavirin Therapy for Hepatitis C in HIV- coinfectd patients: 24 weeks results. XIV Internacional AIDS Conference. Barcelona (Spain): July 2002; Abstracts WePeB6025.
39. Esteban J, *et al.* XIV Internacional AIDS. Conference. Barcelona (Spain): July 2002;AbstractsMoOrB113.
40. Sherman KE, Horn P, Rouser S, Peters M, Koziel M, Chung R. The ACTG 5071/5091 Study Group: HCV RNA Kinetic Response to PEG-Interferon and Ribavirin in HIV Co-Infected Patients. 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Seattle, Washington 2002; Februaury 24-25.
41. Hoffman-Terry, Khalili M, Bernstein D, Fisher E, Harb GE, Lentz E, Barylski C, Sieman-Hryczyk P. Safety and efficacy of Peginterferon Alfa-2^a (40KD) (Pegasy) with or without Ribavirin in the treatment of pacientes coinfectd with Hiv and HCV: Prelimianry results from ranndomized,multicenter trial. San Diego CA (USA): ICAAC 2002;Abstracts H1175.42.
42. Chung R, Andersen J, Alston B, Vallee M, Robbins G, Nevin T, Colquhoun D, Sherman K,Peters M, Harb G, Volberding P, Van der Horst C. A Randomized, Controlled Trial of Pegylated Interferon alpha-2a with Ribavirin vs. Interferon alpha-2a with Ribavirin for the Treatment of Chronic HCV in HIV Co-Infection: ACTG A5071LB15. 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Seattle, Washington: 2002; Februaury 24-25.
43. Ortega E, Martin A, Barros C, Garcia JA, Aguirrebengoechea K. Equipo M78024. Estudio abierto, multricentrico de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de Opeginterferon alfa-2^a en monoterapia o en combinación con Ribavirina en pacintes con hepatitis C cronica coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. XXVIII Congreo Nacional de la Asociación Española para el Estudio del Hgado. Barcelona: 2003;27 Febrero-1 Marzo.
44. Ortega E, Escudero M, Herrera P, Martin A, Abril V, Ballester E, Garcia Deltoro M, Valero I, García Rodríguez M, Herrera A. Ideas de autolisis y tartamiento con Interferon-Ribavirina. XXVIII Congreo Nacional de la Asociación Española para el Estudio del Hgado. Barcelona 2003;27 Febrero-1 Marzo.
45. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;27;357(9252):280-1. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357(9270):1803-4.
46. Smith DM, Puoti M, Sulkowski M. Symptomatic hyperlactatemia during a large Hepatitis C treatment trial in HIV/HCV co-infected participants on stable antiretroviral therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona (Spain): July 2002;Abstracts MoOrB1059.
47. Pool S, *et al.* High risk of mitochondriopathy in HIV/ HCV co-infected patients under concomitant DDI/D4T and interferon. Standard Pegylated IFN) / Ribavirin treatment. *EASL* 2003.