

# Controversias terapéuticas en la coinfección VIH-VHC: transaminasas normales, rescates terapéuticos y pacientes cirróticos

Ángel L. Ballesteros  
Daniel Fuster  
Guillem Sirera  
Cristina Tural  
Bonaventura Clotet

Unidad VIH  
y Fundación irsiCaixa  
Hospital Universitari  
Germans Trias i Pujol  
Universidad Autónoma  
de Barcelona (UAB)  
Badalona

## Resumen

La morbilidad y mortalidad de la Hepatitis Crónica C subraya la importancia de estrategias activas de tratamiento. La mejora del balance riesgo-beneficio puede ampliar las indicaciones de las nuevas terapias contra el VHC. Las diferencias en la progresión del daño hepático así como la manera de evaluarlo, están todavía en estudio en la coinfección VIH-VHC, haciendo controvertidas algunas decisiones terapéuticas. Así por ejemplo, si los pacientes con ALT normales deben o no ser tratados dependerá de cuál sea verdaderamente su histología hepática. Ante fracaso previo a IFN, se recomendará retratamiento si existe una potencial mayor eficacia virológica con las nuevas pautas de Peg-IFN, pero también debe considerarse un posible beneficio histológico. Finalmente, en cirrosis hepática no descompensada, Peg-IFN con Ribavirina constituye actualmente la única alternativa a un futuro trasplante hepático, aunque no deben olvidarse los riesgos derivados de una mayor toxicidad del tratamiento.

**Palabras clave:** Coinfección VIH-VHC. Peg-Interferón y Ribavirina. ALT normales. Rescate Terapéutico. Cirrosis Hepática.

## Abstract

The morbidity and mortality of Chronic Hepatitis C in HIV patients highlights the importance of active strategies of treatment. The improvement of risk-benefit balance may widen the indications of new anti-HCV therapies. Differences in the progression of the liver damage as well as its proper evaluation in HIV-HCV co-infection are still under investigation, making some therapeutical decisions controversial. For instance, whether or not patients with normal ALT levels must be treated depends on the real liver histology. Re-treatment after previous IFN failure must be advised if more potential virological efficacy with new Peg-IFN regimens still remains, but a possible histological benefit should also be considered. Finally, in non-decompensated cirrhosis, Peg-IFN plus Ribavirin represent nowadays the only alternative to a future liver transplantation, although we must be cautious with more therapy related toxicity.

**Key words:** HIV-HCV. Co-infection. Peg-IFN and Ribavirin. Normal ALT levels. Therapeutic rescue. Hepatic cirrhosis.

## Introducción

El tratamiento de la Hepatitis Crónica C (HCC) en pacientes VIH constituye uno de los principales retos sanitarios actuales. Hoy por hoy el planteamiento en la coinfección no es tanto qué pacientes tratar sino porqué en alguno de ellos el tratamiento es desestimado. Algunas de las contraindicaciones clásicas han sido matizadas recientemente por un mejor balance riesgo-beneficio con las nuevas estrategias farmacológicas.

Analizaremos a continuación aquellas situaciones de decisión más controvertida (ALT normales, rescates terapéuticos y cirróticos) focalizadas en población VIH. La falta de estudios amplios incluyendo estos casos supone una limitación importante. Una valoración individualizada en función de la experiencia clínica acumulada guiará nuestra decisión. En tales circunstancias, la conveniencia de la terapia contra HCC debe ser consensuada entre el paciente debidamente informado (principio de autonomía) y su médico.

## Coinfección y transaminasas normales

Según los datos de que disponemos en monoinfectados, alrededor de un 30% presentan transaminasas normales<sup>1</sup>, usualmente con mínimos cambios necroinflamatorios y mínima progresión a lo largo del tiempo<sup>2-3</sup>. Esto ha fundamentado su no tratamiento, aun cuando la respuesta virológica sostenida (RVS) con IFN + RBV es similar a la de aquellos con ALT alteradas (Tabla 1)<sup>4</sup>.

Sin embargo, hasta ahora no disponemos de marcadores bioquímicos fiables del daño histológico y a menudo existen fluctuaciones aun mínimas de transaminasas (los valores normales de ALT pueden

Correspondencia:  
Ángel L. Ballesteros  
Unidad VIH  
Hospital Universitari  
Germans Trias i Pujol  
Carretera del Canyet s/n  
08916 Badalona (Barcelona )  
e-mail:  
aballest@ns.hugtip.scs.es

Estudio	N	Nivel ALT	Genotipos 1	Fibrosis 0-1	RVS
Gordon <i>et al.</i>	44	<1,3 VN	65%	89%	36%
Lee&Sherman	19	<1,5 VN	84%	84%	47%
Di Bisceglie <i>et al.</i>	24	Normal	80%	50%	25%
Jacobson <i>et al.</i>	56	Normal	75%	64%	32%
Sponseller <i>et al.</i>	24	Normal	64%	71%	50%

RVS: Respuesta Viroológica Sostenida; VN: Valor Normal  
Bacon BR (*Hepatology* 2002;36:S179-S84)

Tabla 1.  
Estudios de combinación  
IFN + RBV en pacientes  
con HCC y ALT normales

incluso variar según el sexo o el peso). Una valoración conjunta de otros marcadores (edad, sexo,  $\alpha_2$ -macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina y GGT) se postulan para evaluar la fibrosis<sup>5</sup> pero su aplicación no está suficientemente establecida. Esto es especialmente relevante en la coinfección VIH-VHC en que nuestra decisión debe apoyarse en datos sobre la historia natural de la HCC que atribuye una más rápida progresión hacia cirrosis en estos pacientes<sup>6-7</sup>. De forma interesante, en el estudio de Sterling que comparaba el espectro histológico de la HCC en 66 pacientes VIH estables con TARGA respecto 119 controles mono-infectados<sup>8</sup>, el 51% de los individuos VIH positivos tenían ALT normales, entre los que un 23% presentaban fibrosis avanzada (de ellos 14% de cirróticos). Igualmente, Pradat detectaba un 26% de pacientes con ALT normales que presentaban índice METAVIR mayor de A1F1<sup>9</sup>. En cambio, en los ensayos clínicos la normalidad de transaminasas es un criterio de exclusión y la biopsia hepática no se lleva a cabo, privándonos de una información que puede ser relevante.

La actitud (Figura 1) dependerá pues en buena parte de la disposición al tratamiento por parte del paciente. En caso afirmativo nuestra opinión (similar a la expresada recientemente por Clanon<sup>10</sup>) sería realizar biopsia hepática, particularmente en aquellos casos con largo tiempo estimado desde el contagio. Es posible que con criterios más activos encontremos más estadios iniciales, pero la posibilidad de detectar estadios avanzados no es despreciable.

Una vez obtenida la biopsia, en los genotipos 1 y 4, más resistentes, algún grado de fibrosis justifica tratarlos, pero un estadio FO probablemente exigiría una actitud expectante. En cambio, genotipos 2 y 3 no se descartaría intentar erradicarlos dado el mayor grado de eficacia así como la menor duración y por tanto toxicidad del tratamiento. No debe olvidarse además que una actitud activa de curación tiene implicaciones en la transmisión de la infección en la comunidad así como en posibles toxicidades hepáticas posteriores asociadas al TARGA.

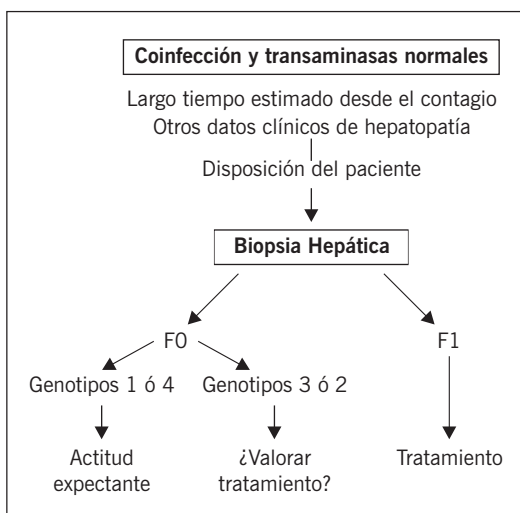


Figura 1.  
Algoritmo sugerido  
en coinfección  
y ALT normales

## Coinfección y retratamiento HCC

Es notorio el incremento de eficacia de las combinaciones recientes contra la HCC, ofreciendo nuevas oportunidades de curación. La decisión de retratamiento en pacientes VIH con fracaso a pauta previa de IFN es controvertida puesto que debemos nuevamente referirnos a estudios en mono-infectados difícilmente extrapolables.

Por norma deberá ofrecerse una estrategia terapéutica de demostrada mayor eficacia a la inicialmente ensayada. El pronóstico estimado de RVS se obtendrá de la diferencia entre la respuesta al final del tratamiento de las dos pautas menos el porcentaje de recaídas de la nueva pauta (Tabla 2)<sup>11</sup>. En nuestro análisis consideraremos sólo las posibilidades de retratamiento con Peg-IFN + RBV.

A efectos prácticos los pacientes serán categorizados en recidivantes (respuesta parcial o rebote post-tratamiento) y no respondedores. En mono-infectados por VHC, entre un 25-40% de no respondedores a IFN monoterapia obtendrán una RVS con Peg-IFN + RBV, pero tan sólo un 10-11% de los no respondedores tratados con IFN convencional ya asociado a RBV<sup>11</sup>.

Tabla 2.  
Rango de respuesta  
calculada en  
retratamientos tras  
de fracaso previo

Tratamiento inicial		Retratamiento		
Regimen	OT-RFT %	Régimen	OT-RFT %esperado*	RVS %esperado <sup>+</sup>
IFN <sup>a</sup>	24-29	IFN+RBV	21-37	11-19
		Peg-IFN+RBV	36-54	29-43
IFN+RBV <sup>b</sup>	50-61	Peg-IFN+RBV	3-18	2-14
Peg-IFN+RBV <sup>c</sup>	65-68			

OT-RFT: Respuesta Final de Tratamiento ("on-treatment"); RVS: Respuesta Viroológica Sostenida.

\*Respuesta virológica calculada del resto de OT-RFT entre el nuevo tratamiento y el inicial.

<sup>+</sup>RVS calculada asumiendo un 20% de recaídas tras terapia con Peg-IFN + RBV

<sup>a</sup>IFN alfa-2b (3 MU x3 veces semana)

<sup>b</sup>IFN alfa-2b (3 MU x3 veces semana) + Ribavirina 1000-1200 mg/día

<sup>c</sup>Peg-IFN alfa 2b (1.5 µg/kg/semana) + Ribavirina 800 mg/día

Peg-IFN alfa 2<sup>3</sup> 180 µg/semana + Ribavirina 1000-1200 mg/día

Shiffman ML (*Hepatology* 2002;36:S128-S34)

Los pacientes clasificados como recidivantes a IFN monoterapia podrán obtener RVS hasta en un 47% con Peg-IFN + RBV<sup>12</sup>; los resultados de rescates a IFN + RBV previo con respuesta parcial son todavía de número muy limitado<sup>13</sup>.

Los factores que guiarán nuestro consejo al paciente son aquellos asociados con una mayor probabilidad de RVS en pacientes retratados<sup>11,14</sup>: a) Terapia previa con IFN en monoterapia b) Presencia de genotipos 3 ó 2 c) Viremias bajas de VHC d) Rebote después de respuesta inicial a la pauta previa e) Respuesta en el descenso inicial del ARN VHC al tratamiento de rescate.

Por supuesto, la tolerancia de la pauta previa condicionará la decisión. A este respecto cabe decir que la experiencia en el manejo de los efectos adversos ha mejorado notablemente. Intentar paliar la toxicidad mitocondrial de forma preventiva (cambios en TARGA), y un soporte multidisciplinario que incluya dietistas, psicólogos e incluso psiquiatra ayudará al cumplimiento. Probablemente muchos de los pacientes tratados en el pasado no eran tan estrechamente monitorizados como en la actualidad, siendo la adhesión un factor crucial en la respuesta. Otro de los condicionantes de fracaso inicial en algún paciente sería su estado inmunológico, o el consumo activo de alcohol, que de haber mejorado favorecerían el éxito.

De reciente comunicación son datos del grupo de Rodríguez-Torres en población VIH de Puerto Rico<sup>15</sup>. Sobre 30 pacientes (80% genotipo 1; cirróticos 19%) que habían fracasado a IFN monoterapia, rescatados con Peg-IFN (Pegasys®) +/- RBV según diseño del estudio, se obtenían un 30% de indetectabilidad de ARN VHC y un 27% con descenso de  $>2 \log_{10}$ , a las 24 semanas.

En resumen (Figura 2), personas que recibieron monoterapia deberían intentar rescatarse en todo caso. Aquellos con dudas en el cumplimiento anterior cuyas condiciones personales se hallan estabilizado podrían beneficiarse de tales rescates. Pacientes con respuestas parciales y/o genotipos favorables 2 o 3 serían igualmente buenos candidatos. En cambio, es discutible la conveniencia en pacientes no respondedores a estrategias combinadas de IFN + RBV, en cuyo caso se decidiría según la tolerancia previa si el estadio de fibrosis es avanzado. La evaluación de respuesta virológica temprana (RVT: descenso ARN VHC<sup>3</sup>  $\geq \log_{10}$  a las 12 semanas) tiene un valor predictivo negativo (VPN) contrastado en monoinfección<sup>16</sup> y es posible que también en coinfectados<sup>17-18</sup>. Si RVT no es adecuada podría interrumpirse el tratamiento a las 12 semanas o decidir mantenerlo, con el objetivo de ralentizar la progresión de la enfermedad, tal y como sugieren algunos estudios del mismo grupo de Rodríguez-Torres<sup>29</sup>.

## Coinfección y cirrosis

Tampoco existen guías avaladas para el tratamiento en coinfectados con cirrosis establecida. En nuestra serie<sup>20</sup> de 180 biopsias recogidas entre 1998-2001, un 5,6% presentaba estadio F4; en la serie publicada por Benhamou<sup>21</sup> llegaba al 12,4%. En los pacientes a quienes se practica estudio histológico puede existir un sesgo de selección: aquellos cuya cirrosis se deduce de criterios clínicos o ecográficos pueden no ser biopsiados y probablemente presentan diferencias pronósticas respecto aquellos en que esta es un hallazgo anatómico-patológico. La descompensación hepática espontánea en cirrosis asintomática es del 3-4% al año y la supervivencia desde la primera

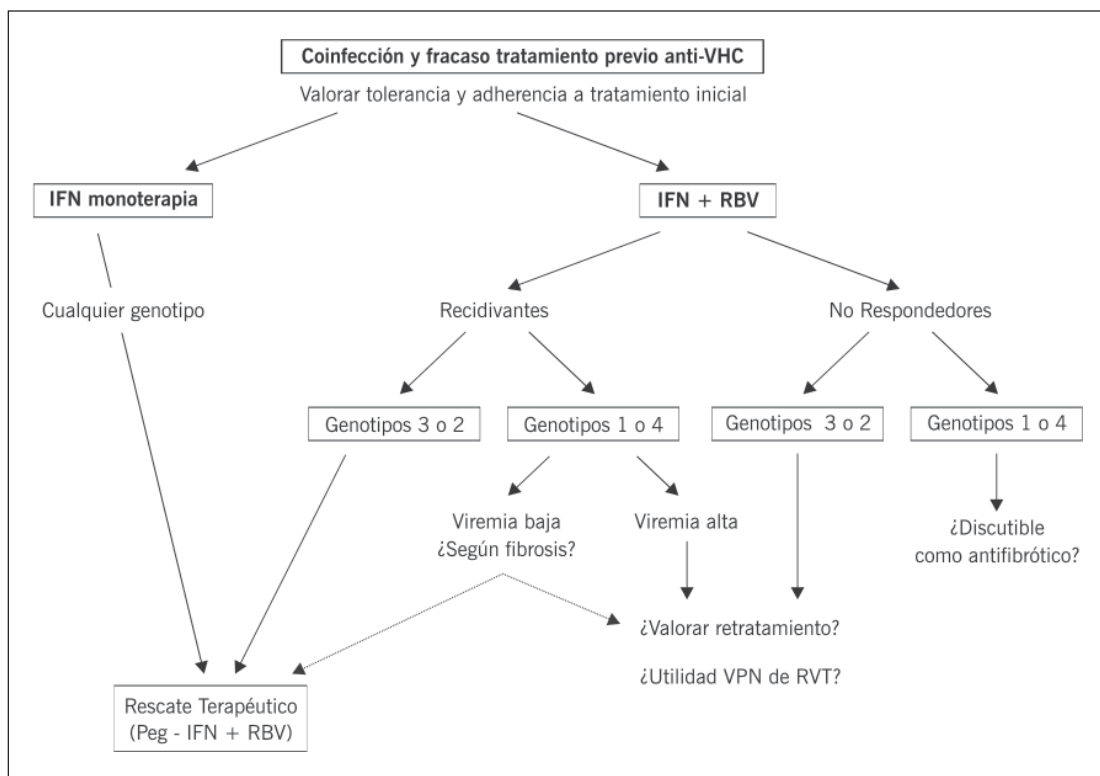


Figura 2. Algoritmo sugerido para rescate terapéutico con Peg-IFN junto RBV en coinfección

VPN: Valor Predictivo Negativo; RVT: Respuesta Viroológica Temprana

descompensación es del 50% a los 5 años<sup>22</sup>, estimaciones quizás más pesimistas en la población VIH.

Los pacientes con enfermedad hepática avanzada presentan una menor eficacia potencial al tratamiento y una mayor toxicidad<sup>23-24</sup>. Heathcote mostró en tales casos un 30% de RVS en monoinfección, juntamente a un posible beneficio en el enlentecimiento de la fibrosis<sup>25</sup>. El estudio APRICOT ha incluido 868 pacientes coinfectados con un diseño idéntico al de Heathcote y sus resultados clarificarán dudas respecto a eficacia virológica en población VIH. No obstante, ya sabemos que de 133 pacientes cirróticos, 14 (10,5%) presentaron una primera descompensación de su hepatopatía (5 *exitus*), mayoritariamente durante las 24 semanas iniciales. La alteración de parámetros relacionados con la hepatopatía (bilirrubina, plaquetas, fosfatasas alcalinas) así como el valor de hemoglobina y el tratamiento concomitante con didanosina fueron marcadores de riesgo en el análisis multivariante [datos no publicados]. En consecuencia, una puntuación Child-Pugh  $\geq 6$  supone una contraindicación al tratamiento.

Nuevamente el riesgo-beneficio debe ser cuidadosamente sopesado en cirrosis no descompensadas (Fi-

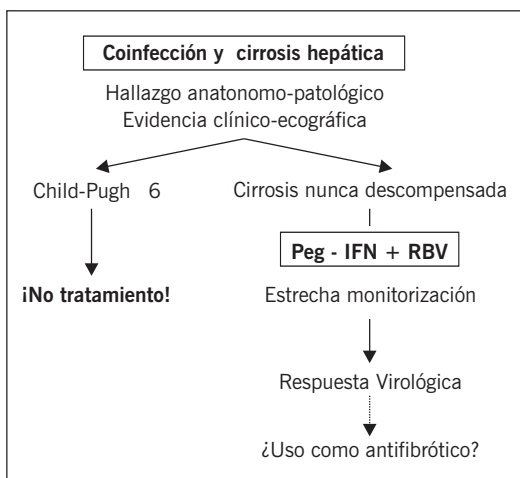


Figura 3. Algoritmo sugerido en coinfección y Cirrosis Hepática

gura 3). Se persigue detener el proceso obteniendo una RVS pero, dado el menor índice de respuesta, en ocasiones el objetivo ha de ser más modesto. Teniendo en cuenta el riesgo de descompensación sin otras alternativas terapéuticas actuales que el trasplante hepático, se sugiere la utilización de estrategias con Peg-IFN como antifibrótico. En este

sentido se han comunicado resultados de mejora histológica aun cuando no haya curación virológica<sup>26</sup>. Sólo ante una buena tolerancia individual este planteamiento es actualmente aceptable.

Si existen alteraciones analíticas basales, en particular hematológicas, estas serán más estrechamente monitorizadas. En nuestra experiencia la toxicidad hematológica aparece durante los dos primeros meses produciéndose una estabilización posterior tanto a nivel de hemoglobina como de neutrófilos y plaquetas<sup>27</sup>. En ocasiones, la trombopenia en pacientes VIH es multifactorial y no necesariamente ligada a hiperesplenismo; tratamientos con plaquetas entre 50-70 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> son arriesgados pero posibles. Cabe considerar en estos pacientes de mayor riesgo eritropoetina o G-CSF, pero su uso no está claramente aceptado.

## Conclusión

En resumen, dada la importante morbilidad de la HCC en población VIH se aconseja una actitud activa en el planteamiento terapéutico. Ante cualquier signo clínico de afectación hepática por VHC, aun cuando ALT no claramente patológicas, la biopsia puede ser necesaria para la decisión terapéutica. Se aconseja ser activos en el rescate terapéutico si existen opciones de mayor eficacia, la tolerancia puede ser adecuada y la lesión histológica supone un riesgo de progresión importante. Finalmente en pacientes cirróticos cuya única alternativa futura sería el trasplante hepático, el tratamiento debe ser prioritario siempre y cuando no hallan presentado una descompensación previa. En cualquier caso, los algoritmos presentados son meras propuestas sometidas al buen juicio clínico de los facultativos.

## Bibliografía

1. Conry-Cantilena C, Van Raden M, Gibble J, *et al*. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
2. Persico M, Persico E, Suozzo R, *et al*. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118:760-4.
3. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, *et al*. Prospective study on anti-hepatitis C virus positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001;34:1000-5.
4. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002;36(5)Suppl.1:S180-S4.
5. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, *et al*. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003;17:721-5.
6. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, *et al*. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug-users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001;34:1193-9.
7. Graham CS, Baden LR, Yu E, *et al*. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-9.
8. Sterling RK, Contos MJ, Sanyal AJ, *et al*. The clinical spectrum of hepatitis C in HIV coinfection. *JAIDS* 2003;32:30-7.
9. Pradat P, Alberti A, Poynard T, *et al*. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002;36:973-7.
10. Clanon KA. Strategies for managing hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Top HIV Med* 2003;11(2):50-4.
11. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5)Suppl.1:S128-S34.
12. Shiffman ML. Management of IFN therapy non-responders. *Clin Liver Dis* 2001;5:1025-3.
13. Jacobsen I. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior non-responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy non-responders. *Gastroenterology* 2002;122:A626.
14. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, *et al*. Recombinant interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for retreatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
15. Rodríguez-Torres M, Rodríguez-Orengo J. *Efficacy of Peg-IFN alfa 2a (Pegasys) vs Peg-IFN alfa 2a and RBV for HIV/HCV coinfecting patients that are non-responders to previous IFN therapy*. San Diego, CA: V686 (42<sup>nd</sup> ICAAC), September 2002.
16. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5)Suppl.1)145-51.
17. Ballesteros AL, Franco S, Fuster D, *et al*. Predictive Value of Early HCV Plasma Viral Load Reduction on the 24 Week Response to Peg-Interferon and Ribavirin in HIV and HCV Co-infected Patients. Poster n° 4161; 38<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association for the Study of the liver, Geneve.
18. Perez-Olmeda M, Martín-Carbonero L, Rios Riquez P, *et al*. Predictive value of early virological response (12 weeks) to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-HCV co-infected patients. Boston: Abstract 842. 10<sup>th</sup>

- Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2003.
19. Rodríguez-Torres M, Rodríguez-Orengo J, Ríos-Bedoya C. Impact of IFN treatment in the liver activity and fibrosis in co-infected HCV/HIV patients that are non-responders. Barcelona: WePeB6043 International AIDS Conference, July 2002.
  20. Tural C, Fuster D, Tor J, *et al.* Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2003;10(2):118-25.
  21. Benhamou Y, Di MV, Bochet M, *et al.* Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-7.
  22. Fattovich G, Giustina G, Degos F, *et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
  23. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, *et al.* Peg-IFN alfa 2b plus Ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
  24. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, *et al.* Peginterferon alfa 2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
  25. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, *et al.* Peg-IFN alfa 2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
  26. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, *et al.* A randomized, controlled trial of maintenance interferon for treatment of chronic hepatitis C non-responders. *Gastroenterology* 1999;117:1164-72.
  27. Ballesteros AL, Tural C, Arisa ER, *et al.* Safety of Peg-IFN and Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-infected patients. San Diego, CA: V685 (42<sup>nd</sup> ICAAC), September 2002.