

Tratamiento con interferón de la hepatitis crónica por virus C en pacientes coinfectados por VIH

M. Buti. Tratamiento con interferón de la hepatitis crónica por virus C en pacientes coinfectados por VIH. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 367-368.

La coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es relativamente frecuente. Aproximadamente, el 30% de los pacientes con anticuerpos anti-VIH están coinfectados por el VHC y el 10% de los pacientes con hepatitis C presentan infección simultánea por el VIH (1). La infección por VHC es especialmente común en aquellos sujetos que han adquirido la infección por el VIH a través de la vía parenteral, utilizando drogas por vía endovenosa, donde aproximadamente el 90% están coinfectados por ambos virus. En los últimos años, en estos sujetos coinfectados se ha reconocido que la enfermedad hepática es cada vez más una causa frecuente de morbilidad y mortalidad (2,3).

El papel que ejerce el VIH sobre el VHC ha sido ampliamente estudiado. Se conoce que el VIH ejerce un efecto deletéreo sobre el VHC afectando la historia natural y la progresión de la infección por el VHC (4). En los pacientes coinfectados, las concentraciones séricas de ARN del VHC están aumentadas de forma significativa y las posibilidades de eliminar la infección tras la exposición aguda al VHC están reducidas. Además los pacientes coinfectados tienen un grado mayor de inflamación y fibrosis en la biopsia hepática, lo que conlleva a una mayor progresión de la lesión hepática y a un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis hepática y cáncer hepático (4-5). En consonancia con estos datos, estudios recientes han demostrado un incremento en la morbilidad y la mortalidad por enfermedad hepática avanzada en los pacientes coinfectados por VIH y VHC, a pesar de haberse logrado un descenso en el número total de fallecimientos en los pacientes con infección por el VIH (6).

El efecto del VHC sobre la infección por VIH no está todavía bien establecido. Algunos trabajos sugieren que la coinfección por VHC podría acelerar la progresión de la enfermedad causada por VIH y complicar su tratamiento debido a la mayor hepatotoxicidad de los fármacos antiretrovirales utilizados para el tratamiento del VIH (7). Es por ello importante que todos los pacientes infectados por VIH sean cribados para la hepatitis C, inicialmente mediante la determinación de anticuerpos anti-VHC y después con el estudio del ARN del VHC mediante técnicas de reacción en cadena de la

polimerasa para confirmar la presencia de viremia ya que en ocasiones la producción de anticuerpos anti-VHC puede estar alterada por la infección por el VIH. Del mismo modo los pacientes con hepatitis C rutinariamente deben ser cribados para el VIH mediante la determinación de los anticuerpos correspondientes, ya que ambos virus comparten los mismos factores de riesgo y vías de transmisión.

Así pues, en la actualidad la enfermedad hepática es una de las principales causas de muerte en los pacientes con infección por VIH, en estos pacientes coinfectados por VIH y VHC, la progresión de la enfermedad hepática está acelerada y el VHC interfiere con la administración de antiretrovirales aumentando el riesgo de hepatotoxicidad, todo ello hace imprescindible la búsqueda de tratamiento específico para la hepatitis C (8,9).

Los estudios terapéuticos iniciales para la hepatitis C con monoterapia con interferón ofrecían unos resultados muy pobres con unas tasas de respuesta virológica mantenida inferiores a las observadas en los pacientes mono infectados por VHC (10). El tratamiento combinado con interferón y ribavirina ha mejorado la respuesta ya que ha incrementado la respuesta al final del tratamiento y ha reducido la tasa de recaídas consiguiéndose una respuesta virológica sostenida en casi la mitad de los pacientes tratados (11). Existen varios estudios en pacientes coinfectados por VIH y VHC utilizando interferón y ribavirina que muestran una menor tasa de respuesta mantenida, de alrededor del 20% (12-14). En este número Santos y cols. recogen su experiencia terapéutica en 28 casos de hepatitis C y coinfección por VHC (15). Al igual que la mayoría de los estudios los pacientes tratados tenían una infección por VIH controlada con más de 150CD4/ml y una carga viral del VIH inferior a 50.000 copias/ml. El 82% estaban recibiendo tratamiento antiretroviral. La eficacia global del tratamiento combinado fue 26%, 50% para genotipo 3 y 14% para genotipo 1. Estos resultados confirman los resultados obtenidos en otros estudios con tratamiento combinado en pacientes coinfectados por VIH y VHC que demuestran una eficacia inferior a la observada en la población mono infectada, de alrededor del 20%. Aunque Santos y cols. (15) refieren que los efectos adversos fueron similares a la población

monoinfectada, un 18% de los pacientes abandonaron el tratamiento y se observó un efecto adverso grave, un paciente se suicidó al discontinuar el tratamiento. Esta es una de las mayores limitaciones del tratamiento especialmente en la población de coinfectados que están recibiendo antiretrovirales. La asociación de algunos análogos de los nucleósidos como ddI y d4T con ribavirina provoca un riesgo más elevado de toxicidad mitocondrial con trascendencia clínica. En esta población, todavía está en discusión el mejor momento para iniciar el tratamiento de la hepatitis C, aunque está claro que en los pacientes que no requieren tratamiento antiretroviral es mejor tratar primero la hepatitis C sin esperar a que la lesión hepática evolucione. Sin embargo, la mayoría de los pacientes coinfectados ya están en tratamiento para el VIH cuando se plantea el tratamiento de la hepatitis C y en esta situación es importante seleccionar los fármacos frente al VIH que puedan combinarse mejor con la ribavirina para intentar minimizar los efectos adversos. Existen todavía algunas áreas controvertidas en el tratamiento de los pacientes coinfectados como la necesidad de realizar una biopsia hepática antes del tratamiento. Recientemente, en una reunión de consenso en pacientes coinfectados se recomendó la biopsia hepática sólo para pacientes con genotipo 1. Otros aspectos en discusión son el tratamiento de los pacientes con valores de transaminasas normales, la dosis más adecuada de ribavirina, la utilización de

factores de crecimiento para disminuir los efectos adversos, y la duración del tratamiento dependiendo del genotipo viral. Finalmente, los objetivos del tratamiento antiviral han ido evolucionando, y en los casos sin respuesta virológica, es decir en los casos en los que no se consigue la erradicación, un objetivo importante es evitar o retrasar la progresión clínica e histológica de la enfermedad.

En este momento han finalizado tres grandes estudios multicéntricos en pacientes coinfectados que comparan la eficacia del interferón pegilado, un interferón de acción más prolongada con el interferón estándar, en ambos casos asociado con ribavirina. Los resultados todavía no publicados pero conocidos en forma de resúmenes demuestran una mayor eficacia del interferón pegilado asociada a ribavirina frente al interferón estándar, tal como se ha referido en un estudio publicado por Pérez Olmeda y cols. (16). Esta respuesta es inferior a la observada en los pacientes monoinfectados (17). La publicación detallada de estos estudios probablemente ayudara a clarificar algunos de los aspectos todavía poco conocidos del tratamiento.

M. BUTI

Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Bibliografía

- Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Lyles CM, Cohn S, Thomas DL. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3274-3277.
- Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snydman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 492-497.
- Monga HK, Rodríguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Vélez M, Yoffe B. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 240-247.
- Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, Cheung L, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996; 174: 690-695.
- Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood* 1994; 84: 1020-1023.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
- Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562-569.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 1-39.
- Boyer N, Marcellin P, Degott C, Degos F, Saimot AG, Erlinger S, Benhamou JP. Recombinant interferon-alpha for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992; 165: 723-726.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
- Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, Landau A, Chaix ML, Fontaine H, Bochet M, et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000; 47: 694-697.
- Landau A, Batisse D, Piketty C, Duong Van Huyen JP, Bloch F, Belec L, Bruneval P, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001; 15: 2149-2155.
- Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, Altisent C, Ruiz I, Puig L, Esteban R, et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001; 34: 1035-1040.
- Santos Gil I, Sanz Sanz J. Tratamiento con interferón y ribavirina de la hepatitis crónica por virus C en pacientes con infección por VIH. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 369-372.
- Pérez-Olmeda M, Núñez , Romero M, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis in HIV patients. *AIDS* 2003; 17: 1023-1028.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, 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: 958-965.