

Recomendaciones actuales de tratamiento de hepatitis crónica C en pacientes con infección por el VIH

M. Castillo

Introducción

El manejo de la hepatitis C en la persona portadora de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha adquirido en la práctica un interés creciente conforme ha ido mejorando el pronóstico de esta última con la introducción en 1996 de los Inhibidores de proteasa y el denominado tratamiento antirretroviral (TARV) de gran actividad, capaz de suprimir la carga del VIH y conseguir en mayor o menor grado la recuperación inmunológica que evita las infecciones oportunistas. La Coinfección del virus de hepatitis C (VHC) y del VIH es relevante por su frecuencia y por su gravedad. La prevalencia global de hepatitis C en infectados por VIH es del 30%, con notables diferencias según la práctica de riesgo para el VIH: la mayoría (50-90%) son usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).

Diversos estudios han demostrado que la hepatitis C repercute muy negativamente en la infección VIH, y viceversa, de forma que las historias naturales de ambas infecciones se influyen mutuamente y cabe esperar que el control de ambas mejore el pronóstico global de los coinfectados.

Las recomendaciones de tratamiento de la hepatitis crónica por VHC en infectados por VIH que se siguen en nuestro medio han partido del Documento de Consenso

elaborado en abril 2001 tras una reunión en París de un panel de expertos europeos y norteamericanos coordinado por V. SORIANO y M. SULKOWSKI (1). Posteriormente se han originado y discutido otros aspectos que también se comentarán.

Impacto de VHC sobre la Infección VIH

Un estudio que ha mostrado claramente el impacto del VHC sobre la enfermedad por VIH es el de Cohortes suizo (2). Este estudio concluyó que una serología positiva frente al VHC y la adición a drogas son 2 factores predictores independientes de progresión a Sida y mortalidad, y los 2 factores asociados significan en el estudio una progresión mayor del doble de los que no tenían ninguno de los dos factores (15% frente a 6.6%).

La mortalidad de los VHC (+) de la cohorte suiza era algo más del doble de los VHC (-) -8.8% frente a 4%-, lo que los autores ponen en relación con una pobre recuperación inmunológica expresada como menos de 50 CD4/ul tras tratamiento antirretroviral (3).

El impacto negativo del VHC en la respuesta al TARV se ha puesto de manifiesto en otros estudios que han revelado, además de la referida reducción de la recuperación inmunológica, desde un retraso en el inicio de tratamiento, seguramente por evitar toxicidad

Palabras clave: Hepatitis crónica C. Infección VIH. Coinfección. Peginterferón.

Fecha de recepción: Febrero 2004.

Seminario Médico

Año 2004. Volumen 56, N.º 1. Págs. 125-128

(3), hasta una supresión viral más limitada (4).

Repercusión de la infección VIH sobre la enfermedad por VHC

Otro aspecto importante es la hepatotoxicidad del TARV, que ocurre en casi el 15% de los pacientes que inician TARV, siendo una causa importante de interrupción del tratamiento (5, 6). Resulta menor con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (6%) que con los inhibidores de proteasa (10%) o con, sobre todo, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos –Nevirapina y Efavirenz–, que son los más hepatotóxicos (20%).

Diversos estudios demuestran también una progresión acelerada de la hepatitis C en VIH + hasta cirrosis y carcinoma hepatocelular (7, 8), de modo que aproximadamente el 25% de los ADVP VIH + desarrollan cirrosis, frente al 6.5% de ADVP VIH –, tras 15 años de infección por VHC. Se demuestra también que la coinfección VHC/VIH en hemofílicos aumenta 21 veces el riesgo de cirrosis comparado con pacientes que sólo son VHC +.

La importancia relativa de la mortalidad por cirrosis hepática terminal y carcinoma ha aumentado considerablemente al reducirse drásticamente el número de muertes atribuibles a las complicaciones propias del Sida, de manera que la hepatitis C es la 2.^a causa de muerte en infectados por VIH, tras la globalidad de infecciones oportunistas.

Diagnóstico serológico de la Hepatitis crónica C

En todo paciente seropositivo frente al VIH, es preciso determinar la presencia de *Anticuerpos IgG* frente al VHC por Elisa (Elisa de 3.^a generación no precisa confirmación) que sirve de screening para el diagnóstico. Si esta serología es positiva, se determina la presencia de *ARN del VHC* por técnica de

biología molecular (PCR), cuya positividad indica replicación activa del virus. Además se solicitará la *Carga viral* del VHC o cuantificación del ARN del VHC expresado en UI (1 UI=2,8 copias) y el *Genotipo* del VHC. En España los Genotipos o variantes mayores del virus presentan la siguiente distribución de frecuencia: Genotipo 1 (79.5%); genotipo 2 (4.9%); genotipo 3 (5.7%); genotipo 4 (4.1%), genotipo 5 (-), genotipos 6,7,8 y 9 (5.7%).

Criterios de tratamiento de hepatitis C en pacientes coinfectados

Es preciso considerar en el paciente coinfectado la situación del VHC y la del VIH: Desde el punto de vista del VHC, el paciente que vaya a ser incluido para tratamiento debe mostrar replicación activa del virus (ARN VHC positivo), una GPT persistentemente elevada al menos 6 meses y no presentar signos de descompensación de su hepatopatía.

Los requisitos básicos en cuanto al VIH son: una buena situación clínica, recuentos de CD4 superiores a 300/ul y realizar un régimen antirretroviral estable con carga viral de 30.000-55.000 copias ARN VIH/ml. La **Biopsia hepática** es conveniente pero no imprescindible. Proporciona una información valiosa en cuanto al pronóstico de la hepatopatía y pronóstico del tratamiento, y sirve para excluir otras etiologías de hepatitis crónica que puedan ser concomitantes y que empeorarían con el tratamiento de interferón.

El sistema Metavir es el más usado para la evaluación histológica y determina 5 estadios: F0 (no fibrosis), F1 (fibrosis portal sin septos), F2 (algunos septos fibrosos), F3 (fibrosis septal sin cirrosis) y F4 (cirrosis). Algunos expertos que realizan biopsia sistemáticamente son partidarios de postergar el inicio de tratamiento de la hepatopatía si existe poca fibrosis en la biopsia (F0 ó F1). Tras considerar los criterios de tratamiento es preciso descartar en el paciente las contraindicaciones formales que presenta el

tratamiento: Gestación; Infección oportunista actual; Enfermedad psiquiátrica y Depresión; Cardiopatía; EPOC; Diabetes mellitus mal controlada, Enfermedad tiroidea no compensada; Retinopatía; y Hemoglobinopatía.

Antes de iniciar el tratamiento debe conseguirse el máximo compromiso del paciente para la incomodidad y las reacciones adversas que va a presentar y que después se detallan. Como premisa, debe asegurarse la abstinencia a tóxicos como alcohol y drogas. Idealmente el tratamiento debe realizarse cuando aún no se recibe TARV, porque se evitarán interacciones y se mejorará el cumplimiento. Si el paciente ya recibe el TARV (como es el caso de la mayoría), deben evitarse particularmente ddI y d4T, sobre todo el primero, por la mayor aparición de acidosis láctica y pancreatitis, al administrarlos conjuntamente con Interferón y Ribavirina. Además, hay que vigilar la potenciación de la anemia que puede darse con AZT al administrarlo con Interferón y Ribavirina.

Objetivos y pautas del tratamiento

El objetivo es doble: obtener una respuesta virológica sostenida, expresada como ausencia de replicación 6 meses después de retirar la terapia, para regresar la fibrosis y reducir el riesgo de transmisión, y, en caso de que no fuera posible, evitar la progresión de la fibrosis.

Se han utilizado tres pautas frente a la Hepatitis C: monoterapia de Interferón alfa (INF), Interferón alfa + Ribavirina, e Interferón alfa pegilado o Peginterferón + Ribavirina (RBV).

Existen dos Interferones alfa: el recién introducido 2a y el 2b del que se tiene experiencia hasta el momento. Ambos presentan similar efectividad.

La pegilación consiste en unir polietilenglicol (peg) al INF alfa estándar para reducir su aclaramiento y lograr una concentración del fármaco más estable, mejorando la ac-

tividad antivírica al ejercer una presión continua sobre el virus. Esto permite su administración semanal con similar tolerabilidad a la del INF estándar

Los estudios realizados con INF en monoterapia e INF+RBV han sido observacionales y no comparativos y han mostrado una respuesta sostenida escasa.

El Peginterferón se ha evaluado en pacientes sin Infección por VIH. En los dos estudios realizados hasta el momento (9, 10), la combinación de Peginterferón a altas dosis (PegINF alfa 2b 1.5 mcg/Kg/semana, o PegINF alfa 2a 180 mcg/semana) con RBV (800-1.200 mg/día) se ha mostrado superior a Peginterferón solo, y a Peginterferón a dosis bajas con RBV. La diferencia fue significativa en los pacientes VHC del genotipo 1, y similar en los del genotipo 2 y 3.

Están en marcha estudios internacionales en coinfectados que no han sido publicados aún, pero parecen coincidir en los resultados de los estudios en mono infectados.

Varios autores han identificado factores predictores de buena respuesta que van a influir en la duración del tratamiento. Estos factores son: Genotipo 2-3, Carga VHC baja (< 3.5 millones copias/ml), no fibrosis o fibrosis sin septos, edad < 40 años, sexo femenino, CD4 > 500/ul, Carga VIH < 10.000 copias/ml y ausencia de consumo de alcohol (11).

Según se ha referido, el Genotipo del VHC influye sobre la respuesta al tratamiento como han observado la mayoría de estudios, de modo que los pacientes portadores de Genotipo 1 responden peor (respuesta viral sostenida 15-20%) que los de Genotipo 2 ó 3 (55-60%).

En función de estos predictores, en caso de que se haya negativizado la replicación viral en la 12.^a semana, se lleva el tratamiento hasta 6 meses si tiene 4 ó más predictores, y hasta 1 año si tiene menos de 4. En caso de que que persista la replicación viral en la semana 12, se asume el fracaso terapéutico y se interrumpe la terapia.

Reacciones adversas del tratamiento

El tratamiento combinado de Interferón y Ribavirina asocia frecuentes efectos secundarios que han obligado a suspender el tratamiento en ensayos clínicos al 14% de pacientes (12). Destacan para el Interferón alfa los síntomas pseudogripales, alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, trombopenia) y los trastornos neurosi-

quiátricos (que suelen ser los más graves) desde irritabilidad hasta depresión grave. Para la Ribavirina, anemia hemolítica, náuseas, sequedad de piel, prurito e hiperuricemia. ◀

M. Castillo Hernández, *Facultativo de Medicina.*

Referencias bibliográficas

1. SORIANO, V.; SULKOWSKI, M. et al.: «Care of patients with chronic hepatitis C and HIV coinfection: recommendations from the HIV-HVC International Panel». *AIDS*, 2002; 16:813-828.
2. GREUB, G.: *Lancet*, 2000; 356:1800.
3. SULKOWSKI, M.: 8th CROI, Chicago, 2001.
4. MARTIN, J.: 8th CROI, Chicago, 2001.
5. LENZO et al.: *AIDS*, 1997; 11:1.294-6.
6. SULKOWSKI, M.: *JAMA*, 2000; 283:74-80.
7. BRUNO et al.: *Am. J. Gastroenterol.*, 2002; 97:1.598-606.
8. SOTO et al.: *J. Hepatol.*, 1997; 26:1.
9. MANNES, MP. et al.: *Lancet*, 2001; 358:958-65.
10. FRIED, MW. et al.: *N. Eng. J. Med.*, 2002; 347: 957-82.
11. LIANG, T.J. et al.: *Ann. Intern. Med.*, 2000; 132:296-305.
12. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH): «Consensus development Conference Statement. Management of Hepatitis C». *Hepatology*, 2002; 36:S1-S20.