

IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS, CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS DE LAS HEPATITIS VIRALES EN EL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH

Carlos Toro, Belén Ramos y Vicente Soriano

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid

COINFECCIÓN VHB/VIH

Se estima que unos 40 millones de individuos en todo el mundo se encuentran infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y cerca de 400 millones son portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB). Se estima que un 6-10% de los sujetos con infección por VIH tienen infección crónica por el VHB. Desde un punto de vista clínico, la importancia de la coinfección VIH-VHB reside principalmente en tres aspectos: a) la mayor gravedad del daño hepático por el VHB en pacientes infectados por el VIH (VIH+), b) un incremento del riesgo de hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales, y c) algunos fármacos son activos frente a ambos virus.

Interacción entre el VHB y el VIH

En los pacientes con infección crónica por el VHB se observa un estado persistente de activación inmune que, junto con un efecto directo del VHB, podría favorecer la replicación del VIH, dando lugar a una disminución más rápida de los linfocitos CD4+. La mayoría de los estudios clínicos que han examinado el impacto del VHB sobre la progresión del VIH han considerado solamente el HBsAg como marcador de hepatitis B crónica. Los resultados son contradictorios, aunque la mayoría no han demostrado una asociación entre coinfección y un peor curso de la enfermedad por el VIH.

Desde el otro punto de vista, en los pacientes coinfectados por el VIH existe un mayor riesgo de cronicidad del VHB, menor tasa de seroconversión espontánea del HBsAg y HBeAg, y niveles de ADN-VHB más elevados (aunque la inflamación hepática tiende a ser más moderada). Sin embargo, la prevalencia de la hepatitis crónica HBeAg-negativa, así como el estado de portador inactivo, son menores en los pacientes VIH+. Además, en éstos es frecuente la aparición de patrones serológicos atípicos, por ejemplo anti-HBc aislado, sobre todo en los sujetos con inmunodeficiencia grave.

Tratamiento de la hepatitis crónica B

El objetivo es detener la progresión de la enfermedad hepática (ya que la infección no es erradicable), para prevenir así el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Generalmente se usan cinco parámetros diferentes para valorar el daño hepático y monitorizar la respuesta terapéutica: ADN-VHB sérico, HBeAg, HBsAg, alanina aminotransferasa (ALT) e histología hepática. Con ellos, los objetivos del tratamiento pueden estratificarse en varios escalones que van de menos a más ambiciosos:

- 1- Reducción de la inflamación hepática con disminución o normalización de ALT. Esto se alcanza inicialmente en la mayoría de los casos y se ha asociado a un enlentecimiento en la progresión a fibrosis. Niveles altos de ALT pre-tratamiento se correlacionan con una mejor respuesta. El valor de ALT como marcador es, sin embargo, limitado ya que las fluctuaciones son frecuentes, y niveles más bajos pueden estar asociados con progresión de la enfermedad hepática; además, existe poca correlación entre los niveles

de ALT y el grado de inflamación, sobre todo en los pacientes con HBeAg negativo. Por otro lado, en sujetos coinfectados por el VIH las elevaciones de ALT pueden ser debidas a otras causas y la correlación entre los niveles de ALT y la enfermedad hepática puede ser incluso menor. Se ha comunicado mejoría de la cirrosis con tratamiento antiviral prolongado.

- 2- Supresión de la replicación del VHB (disminución o desaparición del ADN-VHB en sangre), lo que se consigue con el uso de muchos de los agentes antivirales aprobados frente al VHB. El tratamiento se recomienda en los pacientes HBsAg+ con HBeAg+ que tienen carga viral superior a 10^5 copias/ml, siendo este valor umbral menor, de 10^4 y 10^3 copias/ml, en los pacientes con HBeAg negativo o con cirrosis descompensada, respectivamente.
- 3- Una reducción de la carga viral del VHB en los pacientes tratados se correlaciona con una mejora en el índice de actividad histológica, con seroconversión HBeAg y con una reducción en el riesgo de desarrollar resistencias.
- 4- Seroconversión HBeAg o HBsAg. En la práctica clínica, este objetivo es difícil de conseguir debido al reservorio de cccADN. El HBeAg es generalmente considerado como un marcador de replicación. Sin embargo, a finales de los 80 se identificaron mutaciones específicas responsables de la existencia de viremia en pacientes sin HBeAg. La más común se encuentra situada en la región *precore*, siendo la principal causa de hepatitis B crónica en el área mediterránea. Esta forma de hepatitis generalmente no se transmite, sino que se adquiere *de novo* en el sujeto infectado y su pronóstico a largo plazo parece ser peor.

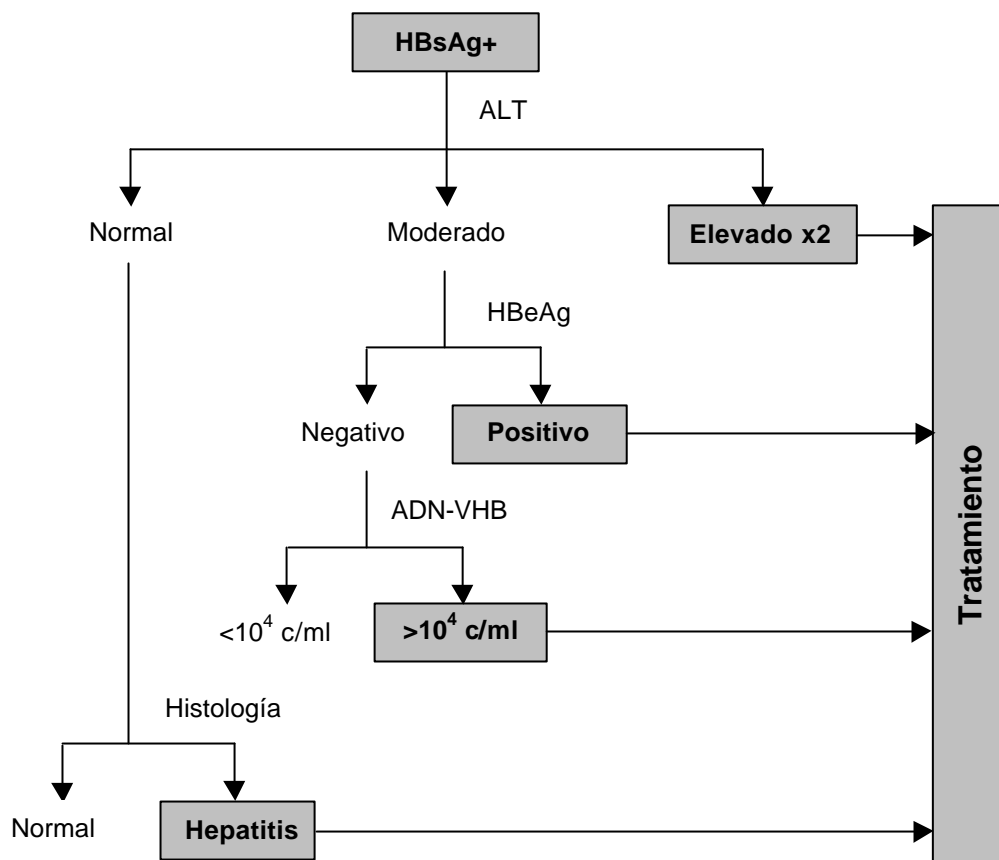


Figura 1. Algoritmo de tratamiento del VHB.

Otros beneficios del tratamiento incluyen la reducción del riesgo de transmisión a otros y de evolución a cronicidad tras la infección aguda.

En los pacientes mono infectados por el VHB, la indicación de tratamiento se basaba hasta hace poco años en los hallazgos histológicos. Actualmente y sobre todo en los coinfectados por el VIH, el tratamiento puede ser considerado basándose en otros marcadores como ALT, HBeAg y ADN (figura 1). Sin embargo, la biopsia puede ser de interés en algunos casos donde existan dudas sobre la gravedad de la lesión hepática u otras causas de daño hepático (toxicidad farmacológica, alcohol, esteatosis). Hay que subrayar que, especialmente en pacientes coinfectados, puede existir cirrosis hepática subclínica a pesar de niveles normales de ALT. Las limitaciones de la biopsia (variaciones entre las muestras, experiencia del patólogo, riesgo de complicaciones y rechazo del paciente) han llevado a buscar métodos alternativos. Recientemente, se han desarrollado pruebas no invasivas que proporcionan una estimación adecuada del grado de fibrosis hepática. Por ejemplo, el "fibro-test" usa cinco marcadores serológicos y ha demostrado que predice de forma adecuada la fibrosis moderada y grave en los pacientes con hepatitis crónica B o C con o sin infección por VIH. Más prometedor aún es el FibroScan, que mediante el principio de la elastografía permite estimar el grado de fibrosis hepática en una muestra amplia de tejido.

La lamivudina junto con el adefovir, el entecavir y el IFN- α pegilado son los únicos fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B en los pacientes coinfectados (tabla 1). El uso de tratamiento combinado para el VHB está siendo investigado.

Tabla 1. Fármacos para el tratamiento de la hepatitis B.

Fármaco	Dosis	Duración
IFN- α	5 MU/día	4-6 meses en HBeAg+
	10 MU 3 veces por semana	12 meses en HBeAg-
Lamivudina	300 mg/día	Mín. 12 meses + 6 tras la seroconversión en HBeAg+
		Indefinido en HBeAg-
Adefovir	10 mg/día	Mínimo 12 meses
Tenofovir	300 mg/día	Indefinido
Emtricitabina	200 mg/día	Indefinido
Entecavir	0,5 mg/día en <i>naives</i> a 3TC	Indefinido
	1 mg/día en el resto	

Dado que los nuevos tratamientos proporcionan tasas de respuesta mayores, se aconseja comenzar en fases precoces de la enfermedad. En los pacientes coinfectados no existían hasta ahora recomendaciones sobre quiénes debían ser tratados. La principal decisión de tratamiento en estos pacientes debe hacerse según la necesidad de administrar terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Si es el caso, se aconseja el uso de fármacos con actividad frente a ambos virus, por ejemplo la combinación de un análogo de nucleósido (lamivudina o emtricitabina) y de nucleótido (tenofovir). Esta combinación proporciona mayor eficacia antiviral y retrasa la selección de mutantes resistentes. Por el contrario, si la TARGA no es necesaria, es preferible el uso de fármacos sin actividad anti-VIH. El interferón α (IFN- α) es de elección en los pacientes HBeAg+. En los HBeAg negativos son preferibles el entecavir o el adefovir. En pacientes HBeAg negativo con daño hepático mínimo podría optarse por una actitud expectante. La duración del tratamiento en este último grupo de pacientes no está bien definida, pero podría ser de por vida.

Interferón alfa

El IFN- α fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Su eficacia es mayor en los pacientes HBeAg+. Las mejores respuestas se consiguen en los que presentan niveles altos de ALT y carga viral baja. Con el desarrollo de formas pegiladas del IFN- α , ha mejorado la eficacia del tratamiento de la hepatitis B crónica. Debido a sus

efectos secundarios generalmente sólo se prescribe durante periodos cortos de tiempo (6-12 meses). Un metaanálisis ha demostrado tasas de respuesta más bajas en los pacientes coinfectados con el VIH, con tasas de seroconversión de HBeAg por debajo del 20%. Por otro lado, la eficacia parece ser mayor en los pacientes con recuentos de CD4 más altos. El IFN- α pegilado debe ser la opción preferida de tratamiento en pacientes coinfectados HBeAg+ cuando no se requiere tratamiento antirretroviral. Sin embargo, en pacientes con cirrosis hepática debe ser usado con cautela. En los pacientes con enfermedad hepática descompensada el IFN- α está contraindicado.

Análogos de nucleósidos: lamivudina, emtricitabina y entecavir

El primer análogo de nucleósido aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica fue la lamivudina (3TC). La dosis eficaz para el VHB es de 100 mg/día, mientras que para el VIH es de 300 mg/día. Tanto en pacientes seronegativos para el VIH negativos como VIH+, el tratamiento con lamivudina se asocia con una supresión significativa del VHB, una mejoría en las pruebas de función hepática y en los hallazgos histológicos, y una reversión de la descompensación hepática. La tasa de respuesta está entre el 40-87% en pacientes coinfectados.

La monoterapia con lamivudina selecciona rápidamente mutantes de resistencia en el VIH, así como en el VHB, aunque en este último de forma más lenta. La resistencia aparece antes en pacientes coinfectados, afectando casi a la mitad de ellos tras dos años de tratamiento. Tras cuatro años, la resistencia aumenta al 90%, frente a dos tercios en los mono infectados. La selección de cepas resistentes a la lamivudina (mutantes YMDD) puede asociarse a exacerbaciones agudas de la enfermedad (que pueden dar lugar a fallo hepático fulminante) y progresión de la enfermedad hepática.

Como la lamivudina, la emtricitabina es un análogo de la citosina con actividad frente a ambos virus. Ha sido aprobada para el tratamiento del VIH y está siendo evaluada como terapia anti-VHB. Ha demostrado reducir rápidamente la carga viral en los mono infectados. Es bien tolerada, sin efectos secundarios dependientes de las dosis. Aunque presenta resistencia cruzada con la lamivudina, algunos resultados preliminares sugieren que esta resistencia podría seleccionarse de manera más lenta.

El entecavir es el fármaco más reciente aprobado para el tratamiento de la hepatitis B. Es un análogo de deoxiguanosina que muestra una gran potencia antiviral y es activo frente a virus resistentes al 3TC, aunque tiende a ser menor que en pacientes *naïves*. La resistencia al entecavir parece resultar de la acumulación de múltiples cambios en la polimerasa del VHB, incluyendo aquéllos que causan resistencia a la lamivudina (tabla 2). Debido a su perfil de seguridad (ausencia de toxicidad mitocondrial) y a su falta de actividad anti-VIH, probablemente llegará a ser el primer fármaco oral para el manejo de la infección por VHB en pacientes coinfectados que no requieran antirretrovirales. Sin embargo, la resistencia al 3TC reduce de forma parcial la sensibilidad al fármaco y puede ser un problema en pacientes con carga viral elevada como son los coinfectados. Es un fármaco bien tolerado y se administra como una única pastilla al día.

Tabla 2. Mutaciones en la polimerasa del VHB asociadas a la resistencia.

	V173L	L180M	A181V	A184G	S202	M204I/V	N236T	M250V
Lamivudina	++	++				++		
Entecavir	++	++		++	++	++		++
Telbivudina						++		
Emtricitabina						++		
Adefovir			+				+	

Análogos de nucleótidos: adefovir y tenofovir

Los análogos de nucleótidos son profármacos activos frente a cepas resistentes a la lamivudina. El adefovir fue el primer compuesto de esta familia aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica B. En un estudio realizado en coinfectados con VHB resistente a la lamivudina, la adición de adefovir causó una caída de carga viral mantenida durante 192 semanas y normalización de transaminasas en muchos casos. Tras 144 semanas de tratamiento no se seleccionaron mutaciones de resistencia a este fármaco. Estos resultados son similares a los obtenidos en pacientes mono infectados, aunque la mutación en el codón rt236 aparece en cerca del 2% de los pacientes tras dos años de seguimiento. Recientemente, se ha descrito otra mutación: A181V. Las cepas resistentes al adefovir permanece sensible a la lamivudina, emtricitabina y entecavir. Otros estudios recientes han sugerido que algunos pacientes coinfectados pueden mostrar una sensibilidad disminuida al adefovir en ausencia de mutaciones de resistencia. Probablemente ello obedece a la administración de dosis subóptimas del fármaco, por el mínimo rango terapéutico que tiene, dada su nefrotoxicidad.

El tenofovir ha demostrado actividad frente al VIH y el VHB. Este fármaco es activo frente a mutantes del VHB resistentes al 3TC o al adefovir. Sin embargo, recientemente se han descrito resistencias al mismo en el codón rt194, aunque parecen seleccionarse de forma muy lenta y poco frecuente.

Hepatotoxicidad de los antirretrovirales

Un 5-10% de los pacientes infectados por el VIH que comienzan tratamiento antirretroviral presentan elevaciones significativas de las enzimas hepáticas, bien al poco de comenzar o tras 4-6 meses de tratamiento. La tasa es superior cuando presentan una hepatitis B crónica. Algunos de estos fármacos (nevirapina, efavirenz o ritonavir) provocan hepatotoxicidad con mayor frecuencia que el resto. Por ello, la función hepática debe ser monitorizada en los pacientes HBsAg+ que inician un TARGA. Sin embargo, estas elevaciones pueden ocurrir por otros mecanismos distintos al efecto directo del fármaco y en ocasiones es difícil distinguir el mecanismo implicado. El diagnóstico diferencial se establece principalmente con:

- 1) Fenómenos de reconstitución inmune: en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4+ o carga del VIH alta, el tratamiento puede favorecer la respuesta inmune dando lugar a una destrucción masiva de los hepatocitos infectados. No es necesario interrumpir el tratamiento si el paciente permanece asintomático y las transaminasas no se elevan más de 10 veces el límite normal (toxicidad de grado 4), aunque es necesaria una monitorización estrecha de los valores de laboratorio.
- 2) Reacciones de hipersensibilidad con nevirapina, abacavir o amprenavir. La hepatitis B crónica no parece jugar ningún papel en la aparición de este fenómeno.
- 3) Daño mitocondrial en pacientes que reciben análogos de nucleósidos, especialmente zidovudina, estavudina o didanosina. La esteatosis hepática es más frecuente en mujeres, obesos y con combinaciones de estos fármacos o tratamiento durante periodos prolongados.

Vacunación del VHB: indicaciones y calendario

En los pacientes VIH+ se debe realizar la determinación de marcadores del VHB y, si resultan negativos, vacunar. Estos pacientes presentan una respuesta humoral más débil frente a la vacuna del VHB, especialmente si los linfocitos CD4+ se encuentran por debajo

de 500 células/ μ l, y pierden los anticuerpos protectores más rápido, con riesgo de infección aguda en el caso de exposición. Debe usarse la dosis convencional (20 μ l en los meses 0, 1 y 6-12) en pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ >500 células/ μ l. Si se encuentran entre 200 y 500 células/ μ l, se recomienda un calendario intensivo (20 μ l en los meses 0, 1, 2 y 12). Tras tres dosis de vacuna, la tasa de respuesta en pacientes con linfocitos CD4+ >500 células/ μ l es del 87% frente al 33% en aquéllos con una cifra entre 200 y 500 células/ μ l. Los pacientes sin respuesta al primer ciclo deben recibir dosis de recuerdo o un nuevo ciclo de vacunación con 40 μ l en los meses 0, 1, 2 y 6-12, hasta que desarrollen una respuesta satisfactoria (título de anti-HBs >10 UI/l). Los pacientes con linfocitos CD4+ <200 células/ μ l deben recibir TARGA primero y posteriormente la vacuna, idealmente cuando la cifra de linfocitos CD4+ haya aumentado por encima de 200 células/ μ l. Una vez conseguida la inmunización, se debe hacer una determinación de anti-HBs cada año y, en caso de caída de niveles <10 UI/l, administrar una dosis de recuerdo.

Diagnóstico y manejo de las reactivaciones del VHB

En los pacientes HBsAg+ con supresión total del ADN-VHB con tratamiento antirretroviral, las elevaciones de las transaminasas pueden ser debidas a varias causas. Se han descrito reactivaciones del VHB en pacientes coinfectados que habían desarrollado anti-HBs y en pacientes con anti-HBc aislado. Se acompañan de una elevación de las transaminasas, reaparición de HBsAg en sangre e incremento de la carga viral. La causa de estos episodios suele ser una reactivación de la infección previa, lo que se observa a menudo en aquellos pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor. Estas reactivaciones confirman de forma indirecta que el VHB establece una infección a largo plazo que no se erradica totalmente. Por ello, en los pacientes VIH+ con marcadores de infección VHB pasada, debe considerarse el tratamiento profiláctico para minimizar el riesgo de reactivación en caso de recibir quimioterapia, siendo el uso de análogos de nucleós(t)idos lo más apropiado en este caso.

COINFECCIÓN VHC/VIH

Actualmente, se estima que entre un 1-3% de la población mundial está infectada por el virus de la hepatitis C (VHC). Al igual que el VIH, el VHC se transmite por vía parenteral mediante el intercambio de jeringuillas o productos sanguíneos contaminados, si bien el VHC es diez veces más infeccioso que el VIH. Por lo tanto, en individuos con factores de riesgo como los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) es frecuente la coinfección. Así, un 50-70% de los individuos con VIH en nuestro país están coinfectados por el VHC.

Historia natural de la coinfección VHC/VIH

Desde la introducción del TARGA, la historia natural de la infección por el VIH ha cambiado drásticamente. El descenso de la incidencia de infecciones oportunistas y la consiguiente mayor supervivencia de los pacientes ha dejado paso a la aparición de complicaciones a largo plazo. Esto ha sido particularmente evidente en pacientes coinfectados por el VHC. Así, en muchos países desarrollados la enfermedad hepática asociada al VHC es ya la primera causa de muerte en los pacientes VIH+.

Influencia de la coinfección VHC/VIH

Mientras que existen resultados contradictorios sobre si la infección por VHC puede acelerar la progresión a sida en pacientes VIH+, sí que hay una influencia clara de la infección por el VIH en el curso natural de la hepatitis C en los sujetos VIH+. Éstos presentan las siguientes características con respecto a los mono infectados por VHC: i) un

incremento de la carga viral del VHC, lo que conlleva una peor respuesta al tratamiento anti-VHC; ii) un menor aclaramiento espontáneo del VHC; y iii) una más rápida progresión a cirrosis, fallo hepático y carcinoma.

TARGA y VHC

La coinfección por el VHC es un factor de riesgo claro para el desarrollo de hepatotoxicidad con el uso de los antirretrovirales. Esto parece particularmente evidente para fármacos como la nevirapina o el ritonavir cuando se utilizan a dosis plenas. Hay que reseñar que aunque la iniciación del TARGA produce un incremento en la carga viral del VHC, éste es transitorio y retorna a la normalidad seis meses después.

El uso de los análogos de nucleósidos didanosina y estavudina (y particularmente su combinación) se asocia a un mayor riesgo de esteatosis hepática en sujetos coinfectados, por lo que estos fármacos deberían ser evitados en la coinfección. En general, las enzimas hepáticas deben monitorizarse estrechamente cuando se inicia TARGA en pacientes coinfectados por VHC, especialmente cuando se utilizan fármacos con especial potencial hepatotóxico.

Diagnóstico

En todos los sujetos infectados por el VIH debe estudiarse la infección por el VHC. El cribado inicial para la detección de anticuerpos mediante un ensayo inmunoenzimático debería acompañarse, en los casos reactivos, de la detección de ARN del virus mediante PCR. Se han comunicado casos con descenso del título de anticuerpos anti-VHC en pacientes coinfectados por el VIH que pueden ser causa de resultados falsos negativos en las pruebas serológicas. Esto sucede particularmente en aquellos sujetos muy inmunodeprimidos (CD4 <200 células/ml). Por lo tanto, se recomienda que en las personas VIH+ con anticuerpos anti-VHC negativos, pero con niveles elevados de transaminasas, se realice una prueba de PCR.

La determinación de genotipos del VHC en los pacientes coinfectados es especialmente relevante. El genotipo constituye el factor predictivo más importante de respuesta al tratamiento. Los pacientes con genotipo 2 y 3 tienen una mejor respuesta a la terapia que los portadores de genotipos 1 y 4. Por otro lado, la distribución de genotipos refleja la ruta de transmisión. Así, el genotipo 1b explica los dos tercios de infecciones por VHC postransfusionales y es el predominante en hemofílicos. Por el contrario, los genotipos 1a y 3a son más frecuentes en usuarios de drogas por vía parenteral.

Candidatos para tratamiento anti-VHC

La respuesta al tratamiento se correlaciona con el recuento de linfocitos CD4+. Por tanto, en pacientes *naïves* para el tratamiento antirretroviral, es aconsejable tratar la hepatitis C cuando los recuentos de linfocitos CD4+ son altos, y no esperar a estados de inmunosupresión más avanzados. Actualmente se recomienda que los pacientes con cifras de CD4+ superiores a 350 células/ μ l y con carga viral para VIH <50.000 copias/ml, independiente de que reciban TARGA o no, son candidatos ideales para comenzar la terapia frente al VHC. En pacientes con cifras de linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ μ l que ya han estado tiempo prolongado con TARGA y muestran una adecuada supresión de la replicación del VIH, es igualmente conveniente tratar la infección por VHC. Por el contrario, cuanto la cifra de linfocitos CD4+ es inferior a 200 células/ μ l, en general debe demorarse el tratamiento del VHC ya que la prioridad es tratar la infección por el VIH. Sin embargo, en pacientes con carga viral del VIH indetectable con TARGA, la decisión del tratamiento anti-VHC será individualizada, teniendo en cuenta factores tales como probabilidad de

respuesta, tiempo estimado de tratamiento, gravedad de la enfermedad hepática y riesgo de progresión, entre otros.

Los pacientes con descompensación hepática previa no son buenos candidatos para el tratamiento por el riesgo de sufrir un nuevo episodio debido al IFN o la ribavirina. Idealmente, estos enfermos deberían ser evaluados para trasplante hepático. Sin embargo, aquellos pacientes con cirrosis compensada, en estadio A de Child-Pugh, pueden recibir tratamiento si no presentan otra contraindicación. La presencia de trastornos psiquiátricos graves, ingesta elevada de alcohol o consumo de drogas es una contraindicación relativa para el tratamiento. Sin embargo, los pacientes con depresión leve-moderada o que están incluidos en programas sustitutivos de metadona pueden ser candidatos aceptables para el tratamiento bajo estricta supervisión médica.

El papel de la biopsia hepática a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento en pacientes coinfectados está en desuso, dado que la mayoría de pacientes coinfectados muestran fibrosis que justifica la administración de tratamiento anti-VHC. Por el contrario, la disponibilidad de técnicas no cruentas que permiten valorar la fibrosis hepática (FIB-4, Fibrotest, FibroScan) ha ganado terreno tanto para la valoración inicial como para el seguimiento de estos pacientes. En los sujetos con genotipos 1 y 4 y que no presentan fibrosis (F0) o es leve (F1) se puede retrasar el tratamiento. Por el contrario, los pacientes infectados con genotipos 2 y 3 pueden ser tratados incluso en ausencia de fibrosis, dada su elevada tasa de respuesta al tratamiento.

Tratamiento

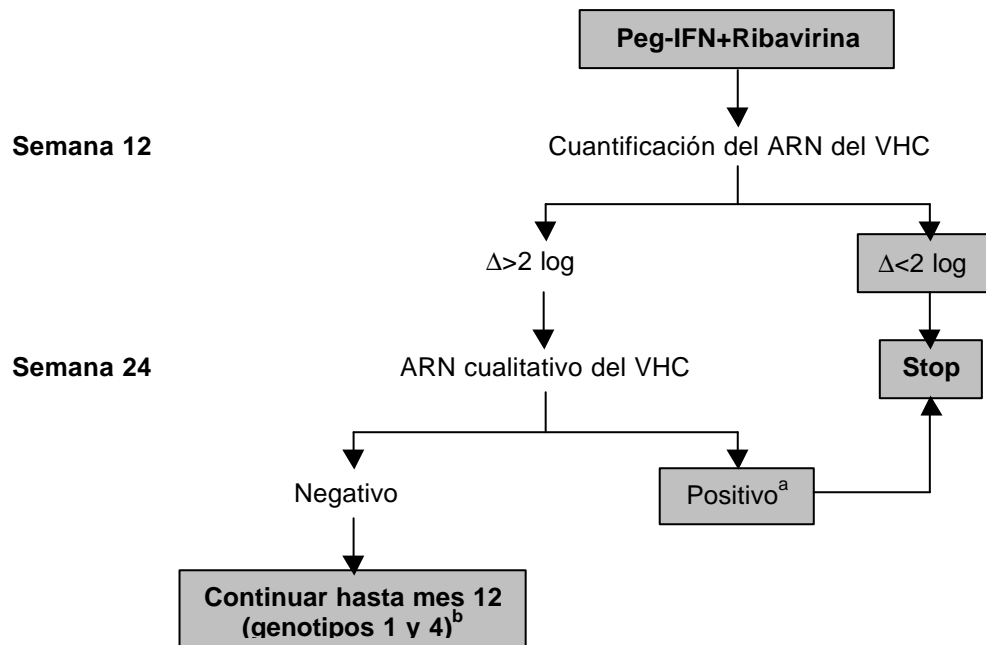
Los sucesivos ensayos clínicos realizados hasta la fecha han demostrado que la terapia de elección frente al VHC en los pacientes coinfectados por el VIH es la combinación de interferón pegilado (INF-peg) más ribavirina. La respuesta obtenida en estos pacientes es menor que la obtenida en los mono infectados por VHC. Así, se han comunicado para los pacientes con coinfección cifras de respuesta viral sostenida de un 40-60% para los genotipos 2 y 3, y menores al 25% para los genotipos 1 y 4. No obstante, los resultados preliminares del estudio PRESCO muestran valores de respuesta final al tratamiento muy similares a los obtenidos en la población seronegativa para el VIH. Estos datos sugieren que una buena selección de candidatos, el uso de dosis altas de ribavirina y el esfuerzo del paciente y su médico por no abandonar el tratamiento pueden ser cruciales a la hora de obtener respuesta.

Monitorización de la respuesta al tratamiento

La mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta ahora con INF-peg y ribavirina en pacientes coinfectados han puesto de manifiesto que los individuos con respuesta viral sostenida tenían una viremia para el VHC a las 12 semanas al menos 2 log inferior a la basal. Por lo tanto, se puede predecir de forma precoz la respuesta al tratamiento, pudiendo adoptar la decisión de suspenderlo a las 12 semanas en caso de ausencia de respuesta (figura 2). Sin embargo, pacientes con niveles altos de ARN-VHC con buena respuesta virológica inicial pueden no alcanzar niveles indetectables a la semana 24. Este subgrupo de pacientes, que es escaso entre los mono infectados por el VHC (<5%), podría ser mayor en los coinfectados con el VIH debido a que éstos tienen cargas virales de VHC significativamente más altas.

Se ha observado que los pacientes coinfectados presentan con más frecuencia recidivas, especialmente en los genotipos 2 y 3, tras 24 semanas de tratamiento a diferencia de lo que sucede en los mono infectados por VHC. Los estudios actualmente en marcha con

terapia extendida (12 semanas para los genotipos 2 y 3, y 18 semanas para los genotipos 1 y 4), establecerán cuál podría ser la duración del tratamiento idónea para estos pacientes.



^aEn pacientes con carga viral VHC basal alta, el tratamiento puede prolongarse más allá de las 24 semanas a pesar del reconocimiento de viremia indetectable en ese momento, si se observa una reducción >2 log a la semana 12 de tratamiento.

^bA la vista de la mayor frecuencia de recidivas de la infección por VHC en pacientes VIH+, en los pacientes que muestran una respuesta virológica adecuada en fases tempranas y que tienen buena tolerancia al tratamiento anti-VHC, se deberá prolongar el tratamiento a 12 meses en los genotipos 2-3.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la hepatitis C.

Efectos secundarios del tratamiento anti-VHC e interacciones con antirretrovirales

Los efectos secundarios de los fármacos utilizados para el tratamiento de la infección por el VHC son frecuentes. Se pueden agrupar en cinco categorías: i) síntomasseudogripales; ii) trastornos hematológicos (citopenias); iii) trastornos psiquiátricos (depresión, irritabilidad, insomnio); iv) síntomas gastrointestinales (náuseas y diarrea); y v) reacción inflamatoria en el lugar de la inyección. El uso concomitante de antirretrovirales puede incrementar algunos de estos efectos. Así, el papel anemizante de la ribavirina se puede potenciar con la administración de zidovudina. En estos casos, a veces, hay que modificar el tratamiento antirretroviral o realizar un seguimiento estrecho de los niveles de hemoglobina, especialmente durante las primeras seis semanas. Los análogos de nucleósidos producen daño mitocondrial por inhibición de la polimerasa. La ribavirina puede aumentar las concentraciones intracelulares de los metabolitos de didanosina y, por tanto, potenciar su toxicidad. También se han comunicado casos de descompensación hepática cuando se administran juntos ambos fármacos. Por último, varios estudios sugieren que la ribavirina podría acelerar la pérdida de grasa subcutánea cuando se administra conjuntamente con algunos análogos de nucleósidos, en especial con la estavudina.

BIBLIOGRAFÍA

PUOTI M, AIROLDI M, BRUNO R, *ET AL.* Hepatitis B virus co-infection in HIV-infected subjects. AIDS Rev 2002; 4:27-35.

- SORIANO V, PUOTI M, BONACINI M, *ET AL.* Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS* 2005; 19:221-240.
- BROOK MG, GLSON R, WILKINS E (BRITISH HIV ASSOCIATION). BHIVA guidelines: coinfection with HIV and chronic hepatitis B. *HIV Med* 2003; 4:42-51.
- NUÑEZ M, PUOTI M, CAMINO N, *ET AL.* Treatment of chronic hepatitis B in the HIV-infected patients: present and future. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1678-1685.
- KEEFFE E, DIETERICH D, HAN SH, *ET AL.* A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:87-106.
- HOFF J, BANI-SADR F, GASSIN M, *ET AL.* Evaluation of chronic HBV infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-HIV regimens. *Clin Infect Dis* 2001; 32:963-969.
- SULKOWSKI M, THOMAS D, CHAISSON R, *ET AL.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74-80.
- NUÑEZ M, GARCÍA-SAMANIEGO J, SORIANO V. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:539-549.
- THOMSON EC, MAIN J. Advances in hepatitis B and C. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:449-459.
- SORIANO V, PUOTI M, SULKOWSKI M, *ET AL.* Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18:1-12.
- LAGUNO M, SÁNCHEZ-TAPIAS JM, MURILLAS J, *ET AL.* Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC en pacientes con y sin infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:32-40.
- RODRÍGUEZ-MÉNDEZ ML, GONZÁLEZ-QUINTELA A, AGUILERA A, *ET AL.* Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. *Hepatogastroenterol* 2003; 50:2093-2097.
- ROCKSTROH JK, SPENGLER U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:437-444.
- FUNG SK, LOK AS. Update on viral hepatitis in 2004. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:300-307.