

Tratamiento de la hepatitis C en pacientes infectados por el VIH

MIRIAM ROMERO-PORTALES Y JAVIER GARCÍA-SAMANIEGO

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Carlos III. Madrid. España.

Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351:438-50.

Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa 2b, plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *A randomized controlled trial*. *JAMA*. 2004;292:2839-48.

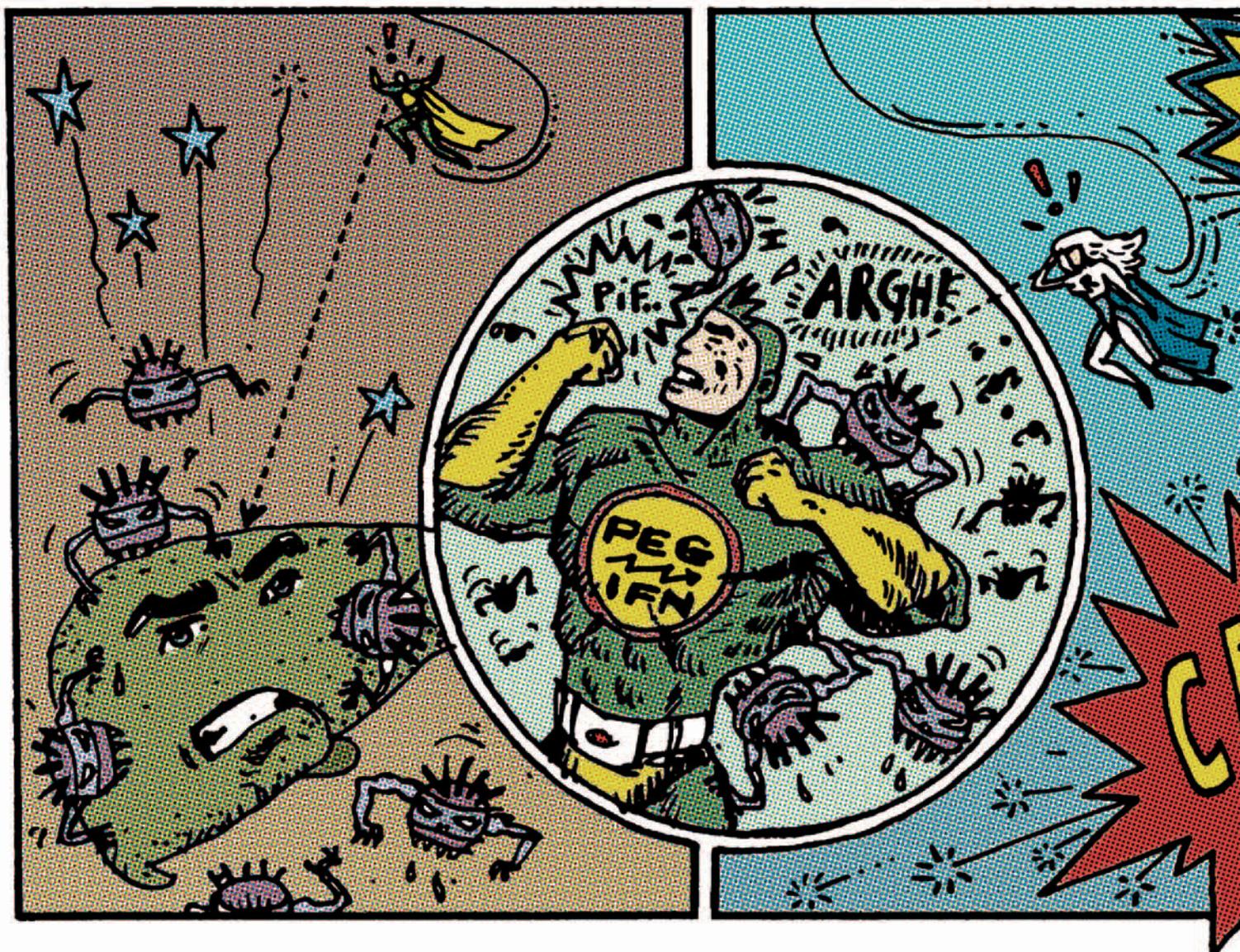
Puntos clave

- La combinación de interferón pegilado y ribavirina debe ser el tratamiento estándar en los pacientes con hepatitis crónica C coinfectados por el VIH.
- Se debe optimizar la dosis de ribavirina en estos pacientes, de acuerdo con su peso.
- Los pacientes portadores de los genotipos 2 o 3 deben recibir 48 semanas de tratamiento. En la actualidad, se desconoce la utilidad de extender la duración de la terapia en los pacientes con genotipos 1 o 4.
- El criterio de respuesta virológica temprana es válido en los pacientes coinfectados por el VIH y permite decidir la suspensión del tratamiento.
- Debe evitarse el uso concomitante de didanosina y zidovudina, porque aumenta la probabilidad de aparición de toxicidad mitocondrial y anemia, respectivamente.

Resumen

Estudio APRICOT (Torriani F et al): se incluyó a 868 pacientes *naïves* con hepatitis crónica C y coinfección por el VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón pegilado (PEG-IFN) α -2a (180 μ g/semana) y ribavirina (800 mg/día), PEG-IFN α -2a en monoterapia o interferón (IFN) estándar α -2a y 800 mg de ribavirina, durante 48 semanas independientemente del genotipo. El mayor porcentaje de respuesta viral sostenida (RVS) se alcanzó en el grupo que recibió PEG-IFN α -2a y ribavirina (40%), mientras que en los otros 2 grupos la RVS fue significativamente inferior (el 20 y el 12%). Los 2 factores que se asociaron con una mayor posibilidad de respuesta fueron el genotipo del virus de la hepatitis C (VHC) (RVS en genotipos 2 y 3: 62%; genotipo 1: 29%) y la carga viral basal inferior a 800.000 U/ml. Ningún factor relacionado con la infección por el VIH se asoció a una mayor probabilidad de respuesta. Una observación de gran interés fue el análisis de la respuesta virológica temprana (RVP), definida por la disminución de, al menos, 2 logaritmos en la carga viral después de 12 semanas de tratamiento. Sólo el 2% de los pacientes sin RVP alcanzó la RVS. Un total de 243 pacientes no completó el tratamiento (109 por efectos secundarios). La frecuencia y las características de los efectos secundarios fueron similares a las comunicadas en los pacientes monoinfectados por el VHC. Sin embargo, 14 pacientes presentaron descompensación de su hepatopatía.

Estudio RIBAVIC (Carrat et al): se aleatorizó a 416 pacientes coinfectados para recibir PEG-IFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) y ribavirina (800 mg/día) o IFN estándar α -2b (3 MU 3 veces por semana) y ribavirina (800 mg/día). La RVS se observó en el 27% de los pacientes con PEG-IFN y el 20% de los que recibieron IFN estándar. Cuando se analizó a los pacientes que habían tomado, al menos, el 80% de las dosis de ambos medicamentos, el 40% de los pacientes tratados con PEG-IFN y el 29% de los que recibieron IFN estándar alcanzaron la RVS. Por genotipos, la tasa de RVS fue significativamente superior en los genotipos 2, 3 o 5 (el 44% con PEG-IFN y el 43% con IFN estándar) que en los genotipos 1 y 4 (el 17 y el 6%, respectivamente). También en este estudio fue muy importante el análisis de la RVP: sólo un paciente sin RVP alcanzó la RVS. Los datos histológicos de actividad disminuyeron y la fibrosis se estabilizó en los pacientes respondedores. No finalizaron el tratamiento 149 pacientes (60 por efectos adversos). Se detectaron 11 casos de pancreatitis o hiperlactatemia sintomática (todos en pacientes que tomaron ddI [didanosina]).



Comentario

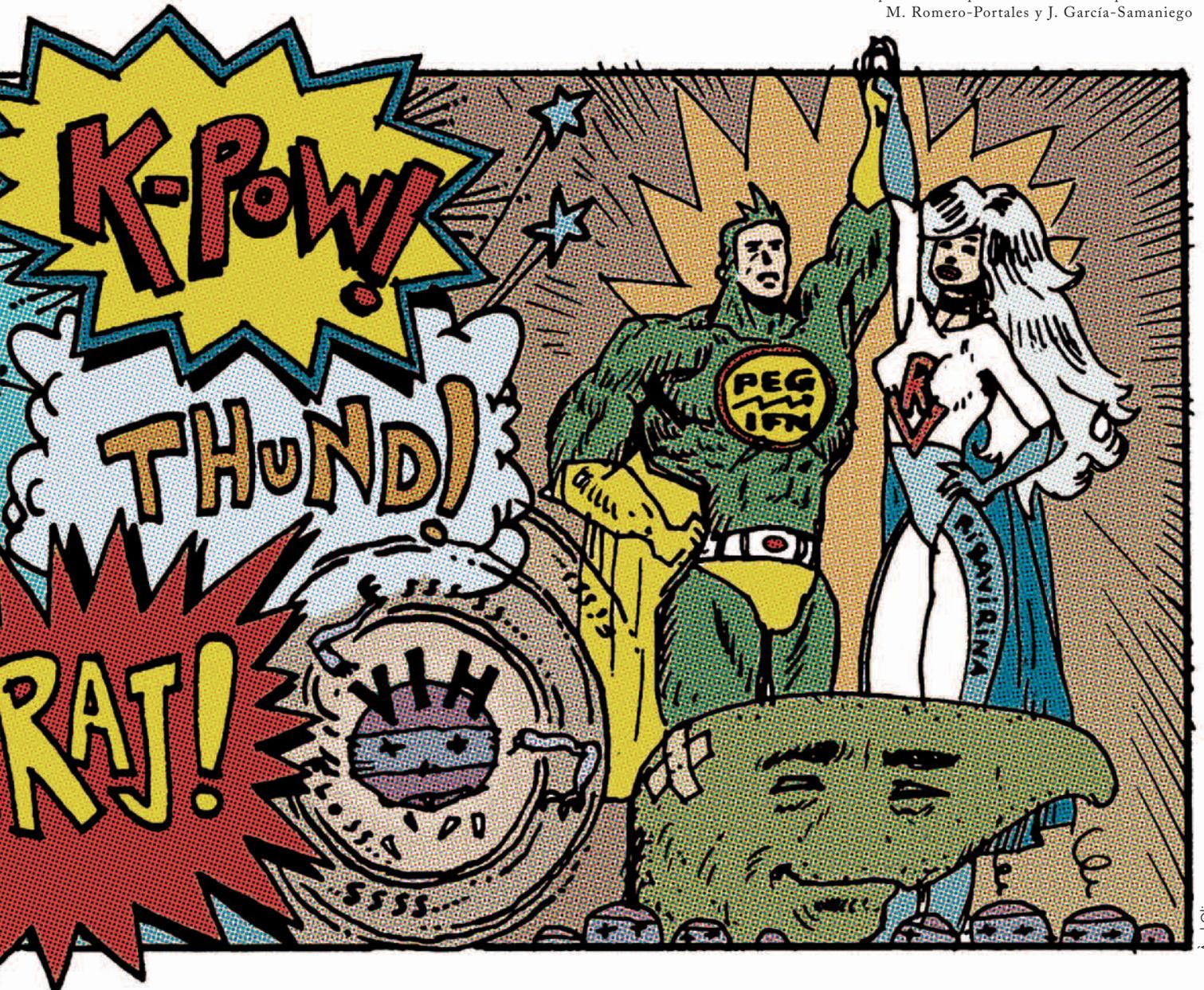
Se comentan 2 de los más importantes artículos recientemente publicados sobre el tratamiento de la hepatitis C en los pacientes coinfectados por el VIH. En ambos queda demostrado que el mejor tratamiento para estos pacientes es la combinación de PEG-IFN y ribavirina, con una tasa de respuesta viral sostenida significativamente mayor que la de los pacientes que recibieron PEG-IFN en monoterapia o ribavirina en combinación con IFN estándar.

Un hecho novedoso en estos estudios es que los pacientes con genotipos 2 y 3 recibieron tratamiento durante 48 semanas (la duración estándar de tratamiento en monoinfectados es 24 semanas para estos genotipos).

Recientemente, se ha sugerido¹ que extender la duración de tratamiento podría mejorar las tasas de respuesta viral sostenida en los pacientes coinfectados, porque los pacientes VIH positivos parecen tener una cinética viral más lenta que aumentaría el índice de recidivas después de 24 semanas de tratamiento². El beneficio de un mayor tiempo de tratamiento debe demostrarse también para los pacientes con genotipos 1 y 4.

Otra aportación de estos estudios es validar la aplicación de la respuesta virológica temprana en el abordaje clínico de los pacientes coinfectados. De manera similar a los monoinfectados, ambos estudios demuestran que los enfermos sin respuesta virológica temprana no alcanzan la respuesta viral sostenida; en este caso se puede decidir la suspensión de la medicación en la semana 12.

Con todo, estos estudios presentan algunas limitaciones. En primer lugar, el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento durante el período de estudio fue muy elevado (un 28% en el estudio APRICOT y un 35% en el RIBAVIC), y lógicamente influyó sobre la tasa de respuesta viral sostenida, porque en ambos casos el análisis se realizó por intención de tratar. Resulta de gran importancia intentar disminuir este elevado porcentaje de abandonos incidiendo en aspectos como una mejor información a los pacientes y un aumento de la motivación, y minimizando la pérdida de calidad de vida al tratar adecuadamente los efectos secundarios. Asimismo, un seguimiento estrecho del paciente permite conseguir mejores grados de adherencia al tratamiento, y resulta fundamental el abordaje



Áxel Olivares

Bibliografía

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

por equipos médicos experimentados multidisciplinares (hepatólogos, infectólogos, etc.).

Otra de las limitaciones del estudio es la dosis baja de ribavirina administrada en ambos estudios (800 mg frente a la dosis estándar de 1.000-1.200 mg). La falta de conocimiento de las interacciones con otros fármacos antirretrovirales y los posibles efectos adversos influyó para que en el diseño de estos estudios se optara por una dosis de ribavirina inferior a la que hoy día se considera óptima. Sin embargo, recientemente se ha demostrado^{3,4} que dosis mayores de ribavirina se asocian a mejores porcentajes de respuesta virológica temprana, sin que aumente el riesgo de efectos adversos, siempre que se evite el uso concomitante de zidovudina (que aumenta el riesgo de anemia) y de ddI (didanosina: riesgo de toxicidad mitocondrial)⁵.

Un hecho preocupante es la aparición de episodios de descompensación hepática en ambos estudios. Todos los episodios ocurrieron en pacientes con cirrosis hepática. Para evitar este tipo de complicaciones se debe llevar a cabo una correcta selección de pacientes que debe ser especialmente cuidadosa en este subgrupo de enfermos.

1. Soriano V, Pérez-Olmeda M, Ríos P, Núñez M, García-Samaniego J, González-Lahoz J. Hepatitis C virus (HCV) relapses after anti-HCV therapy are more frequent in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:351-3.
2. Ballesteros A, Fuster D, Planas R, Clotet B, Tural C. Role of viral kinetics under HCV therapy in HIV/HCV coinfecting patients. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:824-7.
3. Núñez M, Camino N, Ramos B, Berdún MA, Barreiro P, Losada E, et al. Impact of ribavirin exposure on early virological response to hepatitis C therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther*. 2005;10:657-62.
4. Rendon AL, Núñez M, Romero M, Barreiro P, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J, et al. Early monitoring of ribavirin plasma concentrations may predict anemia and early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:401-5.
5. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, Hor R, Rosenthal E, Goujard C, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/Hepatitis C virus-coinfecting patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:47-52.