



Hepatitis C crónica en pacientes con infección por el VIH

EPIDEMIOLOGÍA *pág.1* HISTORIA NATURAL *pág.5* TRASPLANTE HEPÁTICO *pág.15*

Puntos clave

● Todo paciente coinfectado debería ser considerado candidato a tratamiento y correctamente evaluado. Se deben evaluar las comorbilidades existentes y los factores sociales y laborales.

● La RVS se asocia con una disminución en la mortalidad, tanto por eventos hepáticos como global, así como de nuevos eventos definitorios de sida y de toxicidades por el tratamiento antirretroviral.

● El tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados se basa en la asociación de interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b con ribavirina ajustada a peso durante 48 semanas.

● Con genotipo 1 y respuesta parcial en semana 12, el tratamiento debería durar 72 semanas. Con genotipos 2/3 y baja carga viral basal, se puede considerar 24 semanas.

● El tratamiento con DDI está contraindicado y se debe evitar en lo posible el uso concomitante con zidovudina y D4T.

Tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados con VIH

MIGUEL ANGEL VON WICHMANN Y MARÍA JESÚS BUSTINDUY

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Como consecuencia de la disminución del consumo de drogas por vía parenteral en nuestro entorno, se está produciendo una disminución en la incidencia de nuevas infecciones por virus de la hepatitis C (VHC). No obstante, cerca del 50% de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se encuentra coinfectado por VHC.

La evolución de la hepatopatía ocasionada por el VHC es más agresiva en los pacientes infectados por VIH. Sin embargo, los pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) presentan una evolución más lenta de la fibrosis, con tasas de progresión similares a las de la población mono infectada^{1,2}. El mantenimiento de una pauta antirretroviral efectiva, por lo tanto, es una prioridad en el tratamiento de la hepatopatía en todo paciente coinfectado. El tratamiento recomendado de la hepatitis C crónica consiste en la combinación de interferón (IFN) pegilado alfa-2a (Peg α 2a) o alfa-2b (Peg α 2b) con ribavirina (RBV) ajustada al peso, durante 48 semanas, independientemente del genotipo³. En algunos casos concretos, la pauta recomendada puede tener una duración diferente.

Todos los pacientes coinfectados deben ser evaluados para el tratamiento de su hepatitis C. Antes de iniciar un tratamiento, que requiere un alto grado de cumplimiento, se debe tener en cuenta y en ocasiones intentar la modificación de algunos factores sociales, laborales y comorbilidades, especialmente en el área de la salud mental, así como la prevención de prácticas de riesgo, mediante acciones específicas de reducción de daños.

El tratamiento de la hepatitis C puede lograr la supresión del virus y la modificación de la historia natural de la enfermedad hepática. En una serie de 711 pacientes coinfectados y tratados, con un 31% de respuesta viral sostenida

(RVS) y un seguimiento medio de 21 meses, la RVS se asoció con una disminución en la mortalidad no sólo de causa hepática⁴, sino también por causas no hepáticas, y en el desarrollo de eventos definitorios de sida⁵. Esta asociación se mantuvo tras ajustar los datos por estadio de fibrosis. La supresión de la infección por VHC también disminuye el riesgo de toxicidad hepática por antirretrovirales⁶.

En 2004 se publicaron cuatro ensayos clínicos en pacientes coinfectados, que establecieron la superioridad de las pautas basadas en IFN pegilado respecto a las combinaciones con IFN estándar, con RVS del 27-44% frente al 12-30%⁷⁻¹⁰. En los primeros estudios se utilizaron dosis fijas de RBV, de 800 mg al día, por temor a la toxicidad, pero posteriormente, en la mayoría, la dosis se ha ajustado al peso. La RVS en los estudios con dosis de 800 mg/día y ajustada al peso fue del 27-55 y el 44-50% respectivamente y la tasa de recaídas, del 8-33 y el 15-24% (tabla 1)⁷⁻¹³. Los pacientes con genotipo 4 han estado poco representados en los ensayos clínicos. En un estudio que incluyó a 75 pacientes con genotipo 4, se obtuvo RVS en un 28%¹⁴.

Las pautas de tratamiento existentes tienen menor efectividad en pacientes coinfectados que en la población VIH negativo. Esta diferencia se ha explicado por la afección inmunitaria y por interacciones con los antirretrovirales.

Concentración de CD4 y respuesta al tratamiento

Los datos sobre el papel de la inmunidad, medida por la concentración de linfocitos CD4, en la efectividad del tratamiento del VHC son

Lectura rápida



Todos los pacientes coinfectados deben ser evaluados para el tratamiento de su hepatitis C.

La supresión de la infección por VHC se asocia con una disminución en la mortalidad de causa hepática y en el desarrollo de eventos definitorios de sida.

El tratamiento recomendado consiste en la combinación de interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b con ribavirina ajustada al peso, durante 48 semanas, independientemente del genotipo.

En pacientes con respuesta lenta, que no han negativizado la viremia en la semana 12, se recomienda prolongar el tratamiento durante 72 semanas.

controvertidos. En el estudio APRICOT, que es el ensayo más amplio realizado en pacientes coinfectados, las cifras de CD4 no influyeron en la tasa de RVS obtenida con IFN pegilado y RBV en pacientes con genotipo 2/3. Por el contrario, en pacientes con genotipo 1, las tasas de RVS fueron del 13, el 19 y el 32%, respectivamente, en aquellos con < 200, 200-349 y > 349 CD4, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística por el escaso número de pacientes en alguno de los grupos debido al diseño del estudio, que incluía tres pautas distintas de tratamiento¹⁵.

Una publicación reciente sobre 32 pacientes ha mostrado que la disminución de la carga viral del VHC (CV) en la primera fase de eliminación era significativamente más lenta en los pacientes con menos de 450 CD4¹⁶. En esta serie no había representación de pacientes muy inmunodeprimidos. En un estudio de cohortes, los 39 pacientes con menos de 250 CD4/μl tuvieron una tasa relevante de RVS (26%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 13%-42%), sin diferencias significativas respecto a los pacientes con más de 250 (39%; IC del 95%, 35%-43%)¹⁷. Un aspecto que ha causado preocupación en pacientes con inmunodepresión avanzada es el riesgo de infecciones oportunistas durante el tratamiento. Este efecto adverso sólo se ha informado en 10 pacientes entre los más de 2.000 incluidos en los ensayos clínicos citados en la tabla 1, y en pacientes muy inmunodeprimidos se ha descrito en un 2,5%¹⁷.

Tratamiento antirretroviral

Respecto a la influencia que el tratamiento antirretroviral puede tener en la eficacia del tratamiento contra el VHC, algunos estudios han encontrado una RVS menor en pacientes en tratamiento antirretroviral, lo que indica alguna interacción significativa¹⁸.

Eficacia

Aunque algunos estudios de cohortes han encontrado una respuesta inferior en los pacientes en tratamiento con abacavir, especialmente cuando se han utilizado dosis bajas de ribavirina¹⁹, con las dosis adecuadas no parece que haya una interferencia significativa ni en la respuesta virológica precoz (RVP) ni en la RVS^{20,21}.

Toxicidades e interacciones

La asociación de DDI y ribavirina está contraindicada, ya que se han producido pancreatitis, hiperlactatemia sintomática y reacciones fatales por toxicidad mitocondrial^{22,23}.

El tratamiento concomitante con zidovudina se asocia a una anemia de mayor intensidad, sobre todo en las primeras 4 semanas de terapia, y a un riesgo mayor de interrupción del tratamiento de la hepatitis^{24,25}.

Un tercio de los pacientes pueden tener una pérdida de peso mayor del 10% de la masa corporal, lo que ocurre con mayor frecuencia en mujeres mayores de 40 años y con índices de

Tabla 1. Ensayos clínicos en pacientes coinfectados

Autor	Pauta	Pacientes, n	TARGA, %	RVS global, % ^a	RVS genotipos 1 y 4	RVS genotipos 2 y 3	Recidas
Chung et al ⁹	Pegα2a + RBV	66	85	27	14	73	33
	IFN std + RBV	67	87				
Laguno et al ¹⁰	Pegα2b + RBV ^b	52	94	44	38	53	15
	IFN std + RBV	43	81				
Carrat et al ⁸	Pegα2b + RBV	194	83	28	17	44	22
	IFN std + RBV	189	82				
Torriani et al ⁷	Pegα2a + RBV	29	84	40	29	62	15
	Pegα2a	289	85				
	IFN std + RBV	289	84				
Fuster et al ¹²	Pegα2a + RBV	110	74	42	20-37	55	21
Crespo et al ¹¹	Pegα2b + RBV	60	92	55	45-50	71	8
	IFN std + RBV	61	90				
Nuñez et al ¹⁸	Pegα2a + RBV ^b	389	71	50	33-35	72	24

IFN std: interferón estándar; Pegα2a: interferón pegilado alfa-2a; Pegα2b: interferón pegilado alfa-2b; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

^aSe muestran los valores de las ramas con interferón pegilado.

^bRibavirina ajustada a peso.



masa corporal bajos. En los pacientes que reciben D4T, la pérdida es más prolongada, en posible relación con toxicidad mitocondrial²⁶. En las guías vigentes se recomienda evitar en lo posible la asociación del tratamiento contra el VHC con zidovudina o D4T³.

La toxicidad aditiva en el ámbito neuropsiquiátrico de IFN y efavirenz puede limitar la tolerancia a la terapia. Aunque las alteraciones del estado de ánimo son más frecuentes en pacientes con efavirenz, en aquellos en tratamiento estable previo durante varios meses, su uso no parece estar asociado ni a una mayor necesidad de medicaciones psiquiátricas ni a un incremento en las interrupciones del tratamiento antiviral²⁷.

El porcentaje de pacientes que presentan anemia, neutropenia o trombocitopenia que obligan a la reducción de dosis es del 5-16, el 7-27 y el 5-6% respectivamente, similar a los datos de los estudios de registro en los pacientes mono infectados, que fueron del 9-22, el 10-20 y el 1-4% (tabla 2).

En una revisión reciente de la colaboración Cochrane sobre 2.111 pacientes tratados con diversas pautas de antivirales, incluyendo IFN estándar o pegilado, se produjeron 23 muertes, de las que 10 fueron por causa hepática. Los otros 13 fallecieron por diversas causas: suicidio, acidosis láctica, cardiopatía y neoplasias²⁸.

IFN pegilado alfa-2a o alfa-2b

Con los datos disponibles en pacientes coinfectados, no se han detectado diferencias significativas en RVS entre los dos tipos de IFN pegilado disponibles. En la cohorte de GESIDA, entre 315 tratados con IFN Peg α 2a y 242 con INF Peg α 2b, la RVS fue del 31 frente al 33%; las características de ambos grupos eran similares, salvo por una proporción mayor de antecedentes de uso de drogas por vía parenteral y más pacientes con fibrosis avanzada en el grupo de IFN Peg α 2b²⁹. En un ensayo en el que se aleatorizó a 182 pacientes a INF Peg α 2a

Tabla 2. Toxicidades relevantes durante el tratamiento

Anemia	5-16%
Neutropenia	7-27%
Trombocitopenia	5-6%
Toxicidad mitocondrial	1-5%
Infecciones oportunistas	0,5-2,5%

No se redujo sistemáticamente la toxicidad psiquiátrica.

o INF α -2b con RBV ajustada a peso durante 48 semanas, no hubo diferencias significativas en la RVS global, con un 46 y un 42% respectivamente, ni tampoco la hubo en la respuesta por genotipos³⁰.

Predicción de la respuesta antes de iniciar el tratamiento

En los ensayos clínicos realizados en pacientes coinfectados, se han descrito los mismos factores asociados con RVS que en la población general: genotipo 2 o 3, carga viral basal baja, sobre todo en genotipos 1 y 4, estadio de fibrosis, edad menor de 40 años e índice de masa corporal (tabla 3). Recientemente los polimorfismos en el *locus* IL28B del cromosoma 19, relacionados con la inmunidad innata, han demostrado ser predictores de primer orden, con *odds ratio* similares al genotipo y por encima de la edad o del estadio de fibrosis, tanto en pacientes VIH positivos como negativos, lo que al menos en parte explicaría la diferencia de respuesta en diferentes grupos étnicos³¹. La presencia del polimorfismo rs12979860 CC, respecto a los CT y TT, ha demostrado de forma coincidente en pacientes coinfectados una mayor posibilidad de RVS, especialmente en aquellos con genotipos 1 y 4³²⁻³⁴.

No todos los estudios han encontrado asociación entre la resistencia a la insulina, medida mediante el índice HOMA, y la RVS³⁵; además, no hay unanimidad en el punto de corte del HOMA que debe utilizarse para definir resistencia a la insulina. En un trabajo reciente, un índice HOMA > 2,5 fue predictor negativo de RVS³⁶.

Tabla 3. Predicción de respuesta al tratamiento

Factores previos al inicio de tratamiento	
Genotipo	
Polimorfismos IL28B	
Carga viral basal VHC	
Estadio de fibrosis	
Edad	
Índice de masa corporal	
Resistencia a la insulina	
Complejidad en cuasiespecies	
Durante el tratamiento	
VPP de la respuesta viral en la semana 4	
VPN de la respuesta viral en la semana 12	
VPP de la respuesta viral en la semana 12 (en función de la sensibilidad de la técnica)	
Ajuste de dosis de ribavirina e interferón durante el tratamiento	
Cumplimiento del tratamiento superior a un 80%	

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Lectura rápida



Las pautas actuales tienen menor efectividad en pacientes coinfectados que en mono infectados.

Los estudios no han demostrado de forma consistente peor respuesta en pacientes con menores cifras de CD4.

Existen interacciones significativas entre el tratamiento antirretroviral y el de la hepatitis. Es fundamental mantener dosis suficientes de ribavirina.

La asociación de DDI y ribavirina está contraindicada por riesgo de toxicidad mitocondrial grave, incluso mortal.

Se debe evitar en lo posible el uso concomitante con zidovudina o D4T y el inicio simultáneo del tratamiento con interferón y efavirenz.



Lectura rápida



No se han detectado diferencias significativas en términos de RVS entre los dos tipos de interféron pegilado disponibles.

Los factores predictivos de RVS, incluido el polimorfismo CC rs12979860, son los mismos que en la población general.

La respuesta virológica a las 4 semanas de tratamiento tiene un valor predictivo positivo (VPP) menor que en pacientes monoinfectados. El VPN de la respuesta parcial en la semana 12 de tratamiento es cercano al 100%.

Se ha observado correlación entre concentración de ribavirina y tasas de RVP, RVS y posibilidad de recaídas.

Se puede considerar el retratamiento en pacientes sin respuesta o con recaída tras terapias subóptimas. Se ha logrado RVS en un 30%.



Se ha encontrado correlación entre la complejidad en cuasiespecies del VHC antes de iniciar el tratamiento con la RVP (semana 12) y la disminución de su diversidad en los primeros días de tratamiento con la respuesta virológica rápida (RVR), definida en la semana 4 de terapia³⁷.

Predicción de la respuesta durante el tratamiento

En coinfectados, la RVR tiene un valor predictivo positivo (VPP) para lograr RVS del 69-87% en pacientes con genotipos 1/4 tratados 48 semanas y del 85-89% para genotipos 2/3 con 24 semanas o el 78-87% con 48 semanas de tratamiento^{11,30,38}, valores algo inferiores a los observados en la población monoinfectada (82-90%).

Al igual que en población monoinfectada, se ha demostrado que una disminución de la carga viral de VHC < 2 log en la semana 12 (RVP) tiene un valor predictivo negativo (VPN) de entre el 98 y el 100%³⁹.

El VPP de la negativización de la viremia en la semana 12, en genotipos con peor respuesta al tratamiento, depende en gran medida de que se haga con técnicas ultrasensibles. En un estudio retrospectivo en 278 pacientes con genotipo 1, los pacientes con respuesta parcial en la semana 12 presentaron recaídas en el 60%, pero también recayó el 70% de los que tenían viremias entre 15 y 600 UI/ml, frente a un 10% entre los que mantenían viremias menores de 15 UI. De esta forma, con técnicas ultrasensibles (TaqMan) el VPP de la RVP completa para un tratamiento de 48 semanas fue del 75%⁴⁰.

Concentración de ribavirina

Se ha observado correlación entre concentración de RBV en las primeras semanas de tratamiento y las tasas de RVP, RVS y posibilidad de recaídas, tanto en pacientes en su primer ciclo de tratamiento como en pacientes en retratamiento⁴¹⁻⁴³.

En pacientes con genotipo 1 y 4, se ha descrito una relación entre mayor grado de anemia inducida por RBV y mayores tasas de RVP y RVS⁴⁴. Las reducciones de dosis de RBV durante el tratamiento son un predictor de recaída⁴⁰. Sin embargo, en un estudio de inducción en una población mayoritariamente formada por pacientes con genotipo 1, dosis de 1.600 mg de RBV y 270 mg de IFN no se asociaron con mayor RVR⁴³. Esta discordancia aparente en pacientes que reciben dosis adecuadas de RBV podría explicarse por ciertos factores genéticos, como se ha comunicado recientemente⁴⁵.

Duración individualizada del tratamiento

A diferencia de lo que ocurre en monoinfectados, hay pocos datos sobre este aspecto en pa-

cientes coinfectados. En el estudio PRESCO, que asignó 389 pacientes a 24 o 48 semanas en genotipos 2/3 y 48 o 72 en genotipos 1/4, en función de la fecha de entrada al estudio, es destacable que sólo un 20% de los pacientes asignados a recibir 72 semanas finalizó el tratamiento, por lo que no se pueden extraer conclusiones sólidas en esa población. Entre 56 pacientes con genotipos 2/3 asignados a 48 semanas y 96 a 24 semanas, no hubo diferencias en el porcentaje de recaídas (el 17 frente al 18%)¹⁸. En otro estudio que incluyó a 60 pacientes con genotipos 1, 3 y 4, tratados con IFN Peg α 2b y RBV ajustada a peso, durante 24, 48 o 72 semanas, en función de la respuesta viral completa en la semana 4 y total o parcial en semana 12, se obtuvo una RVS en el 44% de los pacientes con genotipo 1 y en el 79% de aquellos con genotipo 3. Destaca que un 46% de los pacientes con genotipos 1/4 y respuesta completa en la semana 12 tuvieron recaídas⁴⁶.

Los pacientes con respuesta lenta, que no han negativizado la viremia en la semana 12, tienen un riesgo elevado de recaída, por lo que, a falta de datos más consistentes en coinfectados y con la información procedente de los estudios en pacientes monoinfectados, se recomienda prolongar el tratamiento hasta 72 semanas³.

Un estudio español mostró que en pacientes con genotipo 3 y respuesta completa en la semana 4 (RVR), el tratamiento limitado a 24 semanas logra RVS en el 88% de ellos, con muy pocas recaídas⁴⁷, aunque al tratarse de un estudio retrospectivo no permite generalizar las conclusiones. En general, los pacientes con CV basal baja, RVR y genotipo 2/3 podrían beneficiarse de esta pauta. En otras poblaciones todavía son necesarios datos más firmes para generalizar su práctica.

Pacientes con transaminasas normales

Los datos son todavía escasos y no disponemos de datos publicados en ensayos clínicos. En una serie en pacientes coinfectados, con un número de casos pequeño, la respuesta viral sostenida fue superior a la de los pacientes con transaminasas elevadas⁴⁸.

Retratamiento

Esta opción se ha considerado en pacientes sin respuesta o con recaídas tras terapias subóptimas. En una serie de 52 pacientes tratados durante un año con IFN pegilado y RBV ajustada a peso, se observó RVS en el 31% de los pacientes, el 19,5% en genotipos 1/4. Los factores predictores de respuesta, fueron el genotipo y la concentración de RBV en la semana 4 de tratamiento⁴⁹. Otra serie similar con 54 pacientes tuvo RVS en un 30%, también el 19% en genotipo 1⁵⁰.

Nuevos abordajes

En pacientes coinfectados, todavía no se ha generado una experiencia suficiente con los nuevos inhibidores de la proteasa. Un estudio piloto, en el que se aleatorizó a 44 pacientes coinfectados por genotipo 1 a recibir IFN Peg α 2b y RBV asociados o no a 80 mg de fluvastatina, mostró un beneficio significativo en la respuesta virológica precoz, pero no en la RVS (el 38 frente al 14%), probablemente por el tamaño muestral⁵¹. Paradójicamente, la hipercolesterolemia se relaciona también con una mejor RVS⁵², por lo que el efecto de la fluvastatina sería por un mecanismo independiente. Se necesitan ensayos clínicos más potentes que confirmen estos resultados.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis
- Epidemiología

1. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecteds patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006;44:47-55.
2. Macías J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, Rivero A, López-Cortés LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecteds with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50:1056-63.
3. ● **Panel de expertos de GESIDA, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Recomendaciones de Gesida/PNS/AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y virus de las hepatitis A, B y C.** *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33 Supl 1:1-42.
4. ● **Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldegue J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecteds with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus.** *Hepatology*. 2009;50:407-13.
5. Berenguer J, Crespo M, Galindo M, Téllez M, Barros C, Guardiola J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces HIV progression and non-liver-related mortality in patients co-infected with HIV and HCV. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19, 2010, San Francisco, California. Abstract 167.
6. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martín-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2007;196:670-6.
7. ● **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.
8. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani, Benzekri, et al. Pegylated Interferon α 2b vs standard interferon, plus ribavirin, for chronic Hepatitis C in HIV-Infected patients. *JAMA*. 2004;292:2839-48.
9. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected patients. *N Engl J Med*. 2004;351:451-9.
10. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:F27-36.

11. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI, Juárez A, Ribera E, Andreu AL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecteds patients. *J Viral Hepat*. 2007;14:228-38.
12. Fuster D, Planas R, González J, Force L, Cervantes M, Vilaro J, et al. Results of a study of prolonging treatment with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin in HIV/HCV-coinfecteds patients with no early virological response. *Antivir Ther*. 2006;11:473-82.
13. Tural C, Solà R, Rubio R, Santin M, Planas R, Quereda C, et al. Safety and efficacy of an induction dose of pegylated interferon alpha-2a on early hepatitis C virus kinetics in HIV/HCV co-infected patients: the CORAL-1 multicentre pilot study. *J Viral Hepat*. 2007;14:704-13.
14. Martín-Carbonero L, Puoti M, García-Samaniego J, De Luca A, Losada E, Quinzan G, et al. Response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C due to genotype 4. *J Viral Hepat*. 2008;15:710-5.
15. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, Rockstroh JK, Clumeck N, Clotet B, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:36-49.
16. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, McLaughlin M, Ferenci P, Masur H, et al. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfecteds patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:452-8.
17. Mira JA, Gutiérrez-Valencia A, Gil Ide L, Merino D, Rivero A, Ríos-Villegas MJ, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin in HIV and hepatitis C virus-coinfecteds patients with advanced immunosuppression. *Clin Infect Dis*. 2009;49:84-91.
18. Núñez M, Marino A, Miralles C, Berdún MA, Sola J, Hernandez-Burruezo JJ, et al. Baseline serum hepatitis C virus (HCV) RNA level and response at week 4 are the best predictors of relapse after treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfecteds patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:439-44.
19. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, De Los Santos Gil I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1365-73.
20. Amorosa VK, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, et al. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2010;15:91-9.
21. Berenguer J, Von Wichmann M, Quereda C, Miralles P, Mallolas J, López Aldegue J, et al. Effect of accompanying antiretroviral drugs on virologic response to PEG-IFN and ribavirin in HIV/HCV-Co-infected patients. February 16-19, 2010, San Francisco, California. Abstract 663.
22. Al 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-coinfecteds patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:47-52.
23. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Perez-Eliás MJ, Muriel A, Casado JL, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfecteds patients receiving ribavirin. *Antivir Ther*. 2004;9:133-8.
24. Núñez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, Cervantes M, Pascual A, Echeverría S, et al. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfecteds patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat*. 2008;15:363-9.
25. Fuster D, Huertas JA, Gómez G, Solà R, González García J, Vilaró J, et al. Short communication. Baseline factors associated with haematological toxicity that leads to a dosage reduction of pegylated interferon-alpha2a and ribavirin in HIV- and HCV-coinfecteds patients on HCV antiviral therapy. *Antivir Ther*. 2005;10:841-7.
26. Bani-Sadr F, Lapidus N, Melchior JC, Ravaux I, Bensalem M, Rosa I, et al. Severe weight loss in HIV / HCV-coinfecteds patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors. *J Viral Hepat*. 2008;15:255-60.
27. Quereda C, Corral I, Moreno A, Pérez-Eliás MJ, Casado JL, Dronza F, et al. Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfecteds patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49:61-3.
28. Iorio A, Marchesini E, Awad T, Gluud LL. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004888.
29. Berenguer J, González-García J, López-Aldegue J, Von-Wichmann MA, Quereda C, Hernando A, et al. Pegylated

Bibliografía recomendada

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldegue J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecteds with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50:407-13.

En este trabajo, con una parte retrospectiva y otra prospectiva con 2 años de seguimiento, en 711 pacientes coinfectados y un 82% tratados con interferón pegilado tanto α -2a como α -2b, se estudiaron las causas de mortalidad, complicaciones de la hepatopatía y trasplante. Los pacientes con RVS tuvieron significativamente menos complicaciones y menos mortalidad de causa hepática.

Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: A Genome-wide Association Study. *Gastroenterology*. 2010;138:1338-45.

Se exploran más de 500.000 polimorfismos en todo el genoma humano, en 1.362 pacientes infectados por VHC, 448 de ellos coinfectados, con una proporción relevante con aclaramiento espontáneo o con tratamiento antiviral previo. Se encontró asociación entre polimorfismos en el locus IL28B, que codifica la producción de interferón lambda, y el aclaramiento de la viremia tanto espontáneo como con el tratamiento.

Bibliografía recomendada

Van den Eynde E, Crespo M, Esteban JI, Jardi R, Ribera E, Carbonell J, et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV: a pilot trial. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1152-9.

Experiencia en una serie de 60 pacientes coinfectados con genotipos 1-4, tratados 24 semanas si tenían RVR, 48 los que tenían respuesta completa en la semana 12 y 60 los que tenían respuesta parcial. De forma relevante, un 46% de los pacientes asignados a 48 semanas presentaron recidivas.

Milazzo L, Caramma I, Mazzali C, Cesari M, Olivetti M, Galli M, et al. Fluvastatin as an adjuvant to pegylated interferon and ribavirin in HIV/hepatitis C virus genotype 1 co-infected patients: an open-label randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:735-40.

Estudio piloto aleatorizado, con una nueva asociación terapéutica, en 44 pacientes coinfectados con VHC, genotipo 1. Hubo mayor respuesta en la semana 4 en el brazo con fluvastatina y no se detectaron diferencias significativas en la RVS, pero la serie es limitada en número.

- interferon {alpha}2a plus ribavirin versus pegylated interferon {alpha}2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:1256-63.
30. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009;49:22-31.
 31. ● Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: A Genome-wide Association Study. *Gastroenterology*. 2010;138:1338-45.
 32. Nattermann J, Vogel M, Baumgarten A, Naumann U, Stellbrink HJ, Danta M, et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HCV/HIV co-infected patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19, 2010, San Francisco, California. Abstract 164.
 33. Pineda J, Caruz A, Camacho A, Neukam K, Salas I, Martínez A, et al. Interleukin 28 B genotype is a potent predictor of response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19, 2010, San Francisco, California. Abstract 656.
 34. Rallon N, Naggie S, Benito J, Medrano J, Restrepo C, Goldstein D, et al. Strong association of a single nucleotide polymorphism located near the Interleukin-28b gene with response to hepatitis C therapy in HIV/HCV coinfecting patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19, 2010, San Francisco, California. Abstract 165LB.
 35. Merchante N, De los Santos-Gil I, Merino D, González-Serrano M, Mira JA, Sanz-Sanz J, et al. Insulin resistance is not a relevant predictor of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol*. 2009;50:684-92.
 36. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Pol S, et al. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: HOMA-IC-ANRS HC02 Study. *Antivir Ther*. 2009;14:839-45.
 37. Sherman KE, Rouster SD, Stanford S, Blackard JT, Shire N, Koziel M, et al. Hepatitis C virus (HCV) quasispecies complexity and selection in HCV/HIV-coinfected subjects treated with interferon-based regimens. *J Infect Dis*. 2010;201:712-9.
 38. Martin-Carbonero L, Nuñez M, Mariño A, Alcocer F, Bonet L, García-Samaniego J, et al. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS*. 2008;22:15-21.
 39. Rodríguez-Torres M, Torriani FJ, Lissen E, Brau N, Sulkowski M, Sola R, et al. Early prediction of sustained virological response (SVR) during treatment with peginterferon alfa-2a (40kd) (Pegasys®) plus ribavirin (RBV) (Copegus®) in patients with HCV/HIV co-infection: Results from The Aids Pegasys Ribavirin International Co-Infection Trial (APRI-COT). XV International AIDS Conference, 11-16 de Julio, 2004, Bangkok, Tailandia. Abstract MoPeB3304.
 40. Van den Eynde E, Tiraboschi JM, Tural C, Sola R, Mira JA, Podzamczar D, et al. Ability of treatment week 12 viral response to predict long-term outcome in genotype 1 hepatitis C virus/HIV coinfecting patients. *AIDS*. 2010;24:975-82.
 41. Morello J, Soriano V, Barreiro P, Medrano J, Madejón A, González-Pardo G, et al. Plasma ribavirin trough concentrations at week 4 predict hepatitis C virus (HCV) relapse in HIV-HCV-coinfected patients treated for chronic hepatitis C. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1647-9.
 42. Breilh D, Djabarouti S, Trimoulet P, Le Bail B, Dupon M, Ragnaud JM, et al. Ribavirin plasma concentration predicts sustained virological response to peginterferon alfa 2a plus ribavirin in previously treated HCV-HIV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:428-30.
 43. Tural C, Moltó J, Solá R, Miralles P, Moreno A, López-Galera R, et al. Effect of ribavirin plasma trough concentrations on virological response in co-infected patients on 4-week induction dose of ribavirin (1600 mg/day) and Peg-interferon-2a (270 mg/week): Results from the CORAL-2 Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 841.
 44. Aguilar Marucco D, Gonzalez de Requena D, Bonora S, et al. The use of trough ribavirin concentration to predict sustained virological response and haematological toxicity in HIV/HCV-co-infected patients treated with ribavirin and pegylated interferon. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:919-24.
 45. Morello J, Cuenca L, Soriano V, Medrano J, González-Pardo G, Madejón A, et al. Polymorphisms at the ENT1 gene influence the rate of rapid virological response to hepatitis C therapy in HIV/HCV co-infected patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19, 2010, San Francisco, California. Abstract 652.
 46. Van den Eynde E, Crespo M, Esteban JI, Jardi R, Ribera E, Carbonell J, et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV: a pilot trial. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1152-9.
 47. Crespo M, Esteban JI, Ribera E, Falco V, Sauleda S, Buti M, et al. Utility of week-4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C virus genotype 3/HIV co-infected patients. *AIDS*. 2007;21:477-81.
 48. Maida I, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Vispo E, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J, et al. Differences in liver fibrosis and response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients with normal vs elevated liver enzymes. *J Viral Hepat*. 2010;17:866-71.
 49. Labarga P, Vispo E, Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Pinilla J, Morello J, et al. Rate and predictors of success in the re-treatment of chronic hepatitis C virus in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients with prior nonresponse or relapse. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:364-8.
 50. Crespo M, Mira JA, Pineda JA, Van den Eynde E, Ríos-Villegas MJ, Collado A, et al. Efficacy of pegylated interferon and ribavirin for retreatment of chronic HCV infection in HIV co-infected patients failing a previous standard interferon-based regimen. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:793-6.
 51. Milazzo L, Caramma I, Mazzali C, Cesari M, Olivetti M, Galli M, et al. Fluvastatin as an adjuvant to pegylated interferon and ribavirin in HIV/hepatitis C virus genotype 1 co-infected patients: an open-label randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:735-40.
 52. Cesari M, Caramma I, Antinori S, Adorni F, Galli M, Milazzo L. Impact of hyperglycaemia and cholesterol levels on the outcome of hepatitis C virus (HCV) treatment in HIV/HCV-coinfected patients. *HIV Med*. 2009;10:580-5.