

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA: CARACTERÍSTICAS Y ASPECTOS DE SU EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Juan José Ros y Juan González García

Servicio Medicina Interna. Hospital La Paz. Madrid

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es elevada entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), especialmente entre aquéllos que adquirieron la infección en el contexto de la adicción a drogas por vía intravenosa (ADVP). La utilización del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGE) en pacientes infectados por el VIH ha disminuido la morbilidad y mortalidad relacionada con la inmunodeficiencia, pero al mismo tiempo ha hecho emerger las diversas complicaciones y mortalidad atribuible a la hepatopatía crónica por el VHC. La coinfección por ambos virus tiene implicaciones en la historia natural de cada enfermedad, con repercusiones clínicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Todos estos aspectos dan a la coinfección por ambos virus un peso específico suficiente para separar esta entidad de la infección por el VHC en individuos inmunocompetentes.

BIOLOGÍA DE AMBOS VIRUS

Tanto el VHC como el VIH son virus RNA y presentan una gran variabilidad genética. Al carecer de enzimas con actividad correctora de errores de la replicación, son virus con una alta tasa de mutación. Su cinética de replicación es también similar, con una vida media del virión en sangre de pocas horas y un elevado recambio viral. Sin embargo, el VIH es capaz de integrarse en el genoma de la célula infectada, mientras que el VHC no se integra y se replica en el citoplasma del hepatocito. Este fenómeno explica que, inhibiendo la replicación viral, sea posible la erradicación y curación de la infección por el VHC mientras que en la infección por el VIH sólo podamos alcanzar, en el mejor de los casos, un estado de infección crónica latente no replicativa.

EPIDEMIOLOGÍA

Ambos virus comparten las mismas vías de transmisión, por lo que la coinfección es una situación muy habitual. Las cifras de prevalencia van a variar en función del factor de riesgo para la adquisición de la infección y de la localización geográfica. En los Estados Unidos, se estima que entre el 15% y el 30% de los infectados por el VIH lo están también por el VHC. En la cohorte EuroSIDA, la coinfección suponía el 33%, pero en el grupo de pacientes ADVP superaba el 75%. En España, en dos amplias series recientemente analizadas de pacientes con infección por VIH, con 1222 pacientes y 1560 pacientes, respectivamente, la primera de ellas representativa de 40 centros de toda la geografía española, la prevalencia de anticuerpos anti-VHC fue del 61 y 65% respectivamente. En un 12-15% de estos pacientes, la determinación de viremia de VHC por PCR cualitativa fue negativa. Por lo tanto, se estima que alrededor del 55% de los pacientes infectados por el VIH en seguimiento clínico presentan una infección crónica activa por el VHC. En el grupo de pacientes con historia de ADVP, la prevalencia de infección crónica activa por el VHC se aproxima al 90%. Al igual que en los individuos no coinfectados por el VIH, el genotipo 1 es el más prevalente, pero con una frecuencia mucho menor. En el estudio multicéntrico español con casi 1150 pacientes genotipados las prevalencias fueron: genotipo 1, 52%, genotipo 2, 2%, genotipo 3, 27% y genotipo 4, 16%, siendo el resto no genotipables o

infecciones mixtas. Llamó la atención la elevada proporción de pacientes con genotipos con favorable respuesta al tratamiento y de genotipos 4 en la población de coinfectados.

HISTORIA NATURAL DE LA COINFECCIÓN POR EL VHC Y EL VIH

En la mayoría de pacientes coinfectados, la infección por el VHC precede a la infección por el VIH, aunque puede ser concomitante. La infección aguda por el VHC en los pacientes coinfectados por el VIH no presenta distinta expresividad clínica ni mayores complicaciones que en los pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, mientras estos últimos consiguen erradicar la infección en el 15-25% de los casos, las personas con infección por ambos virus alcanzan unas tasas de cronificación del 90%, tanto mayores conforme desciende la cifra de CD4. En los pacientes con infección crónica por el VHC las cifras de viremia de VHC son más elevadas cuando coexiste la infección por el VIH, y tanto más elevada cuanto menor sea la citada cifra de linfocitos CD4.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con infección por el VIH e infección crónica por el VHC presentan una mayor morbilidad y mortalidad de causa hepática y mayor progresión a cirrosis e insuficiencia hepática que los pacientes no infectados por el VIH. El carcinoma hepatocelular es también más frecuente en los coinfectados y se presenta en edades más precoces que en los inmunocompetentes. La histología de estos pacientes presenta índices de actividad necro-inflamatoria y de fibrosis superiores a los no infectados por el VIH. Asimismo, la velocidad de progresión de la fibrosis es superior en estos pacientes coinfectados.

Es cierto que los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC consumen con frecuencia alcohol (en la serie española entre un 10-30% de los pacientes refieren una ingesta de alcohol superior a 50 g/día), y éste es un factor bien conocido que se asocia con una mayor probabilidad de complicaciones de enfermedad hepática terminal en los pacientes con infección crónica por el VHC. Sin embargo, todo parece indicar que en los pacientes infectados por el VIH coexisten otros factores que contribuyen de forma independiente a una evolución más acelerada de la hepatopatía por el VHC. En un reciente estudio que comparó pacientes coinfectados con pacientes con infección exclusiva por el VHC, la edad en el momento de adquisición de la infección por el VHC (mayor de 25 años), el consumo de alcohol (más de 50 g/día) y la cifra de linfocitos CD4 (<200 células/ μ L) fueron factores que se asociaron de forma independiente con un mayor índice de progresión a fibrosis hepática. No ha sido bien establecido el papel que la elevada carga viral del VHC, el genotipo o el tratamiento antirretroviral puedan jugar en el mayor grado de fibrosis descrito en los pacientes coinfectados.

Mientras que el efecto negativo del VIH sobre el curso de la infección por el VHC parece evidente, los datos disponibles en la literatura sobre el efecto de la infección por este último en la historia natural de la infección VIH son contradictorios. Si bien algunos trabajos han demostrado en los coinfectados una mayor morbilidad y progresión a sida, junto con una menor recuperación de la cifra de linfocitos CD4, otros estudios no encuentran estos resultados al considerar la utilización de TARGE y su eficacia.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Dada la elevada prevalencia de la infección por el VHC en la población VIH, debe realizarse de forma sistemática la determinación de anticuerpos anti-VHC a todos los pacientes infectados por el VIH. La detección de anti-VHC se realizará con las técnicas habituales. En términos generales, la confirmación de un resultado positivo mediante técnicas de *immunoblot* (RIBA, LIA) sólo es necesaria en los pacientes de poblaciones con bajo riesgo para la hepatitis C. Por lo tanto, no será preciso llevar a cabo pruebas de

confirmación en la mayoría de los pacientes infectados por el VIH que presenten una serología anti-VHC positiva, ya que, probablemente, pertenezcan a un grupo con alto riesgo de infección por el VHC (ADVP, hemofílicos, etc) y podemos asumir la certeza de la exposición al VHC. En los pacientes en quienes sospechemos que se encuentran en el período ventana de la infección por VHC, o en aquellos casos de hepatitis seronegativas con alta probabilidad de infección por el VHC, está indicada la realización de pruebas de detección directa del virus. Para ello, se utilizarán las mismas técnicas indicadas en pacientes no coinfectados por el VIH, como la PCR cualitativa.

La identificación de genotipos y la cuantificación de la viremia del VHC no difiere en cuanto a técnicas e indicaciones de las realizadas en pacientes no coinfectados, limitándose fundamentalmente a estudios epidemiológicos o, en casos individuales, a la hora de plantear o monitorizar el tratamiento anti-VHC.

UTILIDAD DE LA BIOPSIA HEPÁTICA EN LOS PACIENTES COINFECTADOS

El grado de lesión histológica y, específicamente, la extensión de la fibrosis se consideran factores de predicción de respuesta al tratamiento. En el paciente coinfectado por el VIH existe un mayor grado de lesión y fibrosis que puede condicionar la respuesta terapéutica y, por lo tanto, modificar la indicación de tratamiento. Además, en el paciente coinfectado, pueden coexistir otras circunstancias que justifiquen la lesión hepática (fármacos, alcohol, infecciones oportunistas, etc.). Por todo ello la realización de biopsia hepática previa al tratamiento, parece aún más justificada que en el paciente no coinfectado. También puede ser útil para tomar decisiones en pacientes con tratamiento anti-VHC cuando éste es mal tolerado. En general, únicamente está contraindicada en el caso de que el paciente presente una coagulopatía, o cuando existen datos obvios de enfermedad terminal hepática. En los pacientes con transaminasas normales, aunque en ocasiones puedan existir datos histológicos de hepatopatía crónica, el pronóstico de estos pacientes es en general bueno por lo que, en principio, no se aconseja la realización de biopsia hepática.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA COINFECCIÓN VIH-VHC

En todo paciente con infección por el VIH, deberá realizarse una determinación de transaminasas. Si son normales se realizará un control analítico periódico. Si se mantienen elevadas de forma persistente, se valorará la posibilidad de una infección activa por el VHC según las indicaciones descritas en el apartado anterior. En el caso de que no se demuestre la coinfección por este virus, se valorarán otras posibilidades diagnósticas responsables de la hepatopatía. Cuando la hepatopatía pueda ser debida a la infección por VHC y el paciente puede ser subsidiario de tratamiento deberemos solicitar una PCR cualitativa para comprobar la actividad del VHC. Si es positiva se solicitará la cuantificación de la carga viral por sus implicaciones pronósticas en la respuesta al tratamiento. Si la PCR cualitativa es negativa, se deben investigar otras etiologías que justifiquen la hepatopatía. Además de la carga viral es conveniente realizar la determinación del genotipo, que también aporta información sobre el pronóstico del tratamiento y puede condicionar tanto la decisión de instaurarlo o no, como su duración. En cuanto a la biopsia hepática, aunque no imprescindible en todos los casos, se considera muy conveniente disponer de su resultado antes de iniciar tratamiento específico anti-VHC.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR EL VHC EN LOS PACIENTES COINFECTADOS

La mayor velocidad en la progresión a cirrosis que presentan los coinfectados y el efecto hepatotóxico que poseen muchos antirretrovirales, más marcado en casos de coinfección por el VHC, lo cual puede comprometer su eficacia, son las bases fundamentales que justifican la indicación de tratamiento de la hepatitis crónica por este

virus en los pacientes coinfectados por el VIH, aún cuando es bien conocido que su eficacia es menor que en pacientes no coinfectados por VIH. El principal objetivo terapéutico debe ser la erradicación de la infección por el VHC. Sin embargo, el tratamiento anti-VHC podría, en los casos en que no se erradica la infección, detener la progresión a cirrosis y evitar el desarrollo de hepatocarcinoma. En el caso de los pacientes coinfectados podría, además, mejorar la seguridad de los antirretrovirales y conseguir un mejor control de la replicación del VIH.

Se consideran, por lo tanto, candidatos a recibir tratamiento específico frente al VHC todos aquellos coinfectados con el VIH con valores de transaminasas elevados de forma mantenida y PCR positiva para el VHC. Sin embargo, antes de iniciar tratamiento existen una serie de cuestiones a considerar:

- a) El paciente debe tener un buen control de la infección por el VIH y estar recibiendo un tratamiento antirretroviral estable. Aunque la carga viral del VIH es el mejor parámetro de control de la infección por este virus, la respuesta al tratamiento de la hepatitis C se correlaciona mejor con la situación inmunológica del paciente.
- b) Se debe valorar el estadio de la propia hepatopatía por el VHC, en función de la situación clínica, genotipo y grado de fibrosis.
- c) El paciente subsidiario de recibir tratamiento debe tener abstención absoluta de consumo de drogas y alcohol, así como de cualquier sustancia hepatotóxica.
- d) Las depresiones y las enfermedades hematológicas constituyen una contraindicación para el tratamiento de la hepatitis C.

En los pacientes coinfectados por el VIH se han realizado diversos estudios que han evaluado las mismas pautas con eficacia demostrada en los pacientes sin infección por el VIH. Muchos de ellos recogen pocos pacientes, son retrospectivos, o tienen una mala definición de objetivos finales del estudio o del sistema de valoración (por intención de tratar o por tratamiento realizado). Por lo tanto, hay que valorar sus resultados con prudencia.

La **monoterapia con interferón** alfa en pacientes coinfectados tiene una tasa de respuesta media sostenida de aproximadamente el 15% similar a la descrita en pacientes no coinfectados, aunque se han descrito intervalos de respuesta del 0 al 44%. Las mujeres, los pacientes con menor viremia y aquéllos con más de 500 CD4/ μ l presentan mejor respuesta.

Los trabajos realizados con el **tratamiento combinado de interferón alfa más ribavirina** obtienen cifras de respuesta inicial y sostenida superiores a los alcanzados con monoterapia. Los resultados, sin embargo, son claramente inferiores a los obtenidos en los pacientes no infectados por el VIH, alcanzando en los coinfectados una respuesta sostenida media del 22% (intervalo 10-40%), que es mejor en los pacientes con genotipo 2 y 3. Estos genotipos, junto con una mayor cifra de linfocitos CD4 y una viremia baja de VHC son los factores asociados con mejor respuesta al tratamiento.

En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios para valorar la eficacia de los tratamientos con **interferón pegilado** sólo o asociado a ribavirina. Como es conocido, en los pacientes no coinfectados, y especialmente en casos con genotipo 1, se ha demostrado que el tratamiento más eficaz es la asociación de interferón pegilado y ribavirina, convirtiéndose éste en el tratamiento estándar. En los pacientes con VIH, los ensayos clínicos con interferón pegilado y ribavirina están sin terminar y los únicos datos de que disponemos proceden de series de casos. Los datos preliminares indican que la combinación de interferón pegilado y ribavirina será más eficaz que otras pautas pero que los resultados seguirán siendo significativamente peores que en pacientes sin infección añadida por el VIH, con tasas de respuesta sostenida del 20% en pacientes con genotipo 1 y del 45% en genotipo 3.

Varios factores contribuyen a esta menor eficacia del tratamiento anti-VHC en los pacientes coinfectados por el VIH: a) la alta tasa de interrupción por efectos adversos, b) la interacción de los antirretrovirales con la acción de los fármacos anti-VHC, c) la confluencia de factores negativos de respuesta en los pacientes coinfectados, como sexo varón, alto grado de viremia por el VHC, mayor grado de fibrosis e inmunosupresión, y d) una cinética de aclaramiento de la infección por el VHC más lenta que la de los pacientes no coinfectados. Por todo ello, es urgente definir mediante estudios específicos las estrategias terapéuticas más eficaces en los pacientes coinfectados, en lo que se refiere al tipo de fármacos, dosis y duración del tratamiento, y poder así evitar la extrapolación de los datos de los pacientes no coinfectados.

EFFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN ESTOS PACIENTES

La mayoría de los ensayos clínicos realizados para valorar la eficacia del tratamiento de la hepatitis C se han realizado con pacientes seleccionados sin patologías o tratamientos concomitantes. Es posible, por lo tanto, que en otros grupos de pacientes no seleccionados, la incidencia de efectos secundarios sea superior a la descrita inicialmente. Así la administración conjunta de zidovudina e interferón o zidovudina y ribavirina pudiera incrementar el desarrollo de anemia. La utilización de dosis menores de ribavirina o el uso de eritropoyetina pueden ser alternativas eficaces. El tratamiento de la hepatitis C también puede aumentar las alteraciones del metabolismo glucídico producidas por los inhibidores de la proteasa y las alteraciones neuropsiquiátricas asociadas con el uso de efavirenz.

Otro punto a considerar en el tratamiento del paciente coinfectado es la posible interacción del tratamiento de la hepatitis C con los diversos antirretrovirales. En principio no parecen existir evidencias de interacción del interferón con los análogos de los nucleósidos y el resto de antirretrovirales. Sin embargo, la ribavirina altera la fosforilación de los análogos de la purina y la pirimidina. Así, aumenta la fosforilación de la didanosina, mientras que disminuye la de la zidovudina y la estavudina. No obstante, estas interacciones *in vitro* no parecen tener relevancia clínica en cuanto al control de la infección por el VIH, aunque se recomienda monitorizar estrechamente la viremia del VIH en aquellos pacientes que reciben **conjuntamente** ribavirina y antirretrovirales análogos de nucleósidos. No se han descrito interacciones de la ribavirina con los inhibidores de la transcriptasa no análogos de los nucleósidos ni con los inhibidores de la proteasa.

Recientemente es motivo de preocupación la potenciación de la toxicidad mitocondrial de los inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos cuando se asocian al tratamiento anti-VHC. En este sentido, se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica sintomática y, en casos con cirrosis compensada, descompensación hepática, cuando el tratamiento combinado anti-VHC se asoció con didanosina y estavudina.

TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LOS PACIENTES COINFECTADOS

Diversos estudios han demostrado un aumento de la hepatotoxicidad asociada al tratamiento antirretroviral en los pacientes coinfectados, lo que pudiera deberse a la reconstitución inmune, a una toxicidad en el contexto de una reacción de hipersensibilidad o al efecto tóxico directo de los fármacos. Todos los antirretrovirales son potencialmente hepatotóxicos, aunque su asociación es mayor con el abacavir, nevirapina y ritonavir a dosis terapéuticas. En la mayoría de los pacientes, la hepatotoxicidad no es grave y no implica la retirada permanente del tratamiento. La mayoría de pacientes coinfectados toleran bien el

TARGA y, por lo tanto, la coinfección por el VHC no debe considerarse una contraindicación para iniciar el tratamiento antirretroviral.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL PACIENTE COINFECTADO

El aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH con el advenimiento de la terapia TARGA ha propiciado que muchos pacientes coinfectados por el VHC se encuentren actualmente en una situación que hace poco tiempo se hubiera considerado inhabitual: la posible indicación de un trasplante hepático. Es sabido que, unos años atrás, la infección por el VIH era considerada una contraindicación absoluta de trasplante, pero los logros obtenidos en su control abren nuevas expectativas e interrogantes. Algunos estudios recientes, aunque no son concluyentes, parecen indicar que en algunos pacientes seleccionados, podemos obtener resultados de eficacia del trasplante similares a los de la población general. Entre los factores favorables, se incluye la infección VIH estable (CD4 >200 células/ μ l y carga viral indetectable), la ausencia de infecciones oportunistas y de adicción activa a drogas, así como un perfil psicológico estable. Sin embargo, queda por definir mejor el efecto del tratamiento inmunosupresor sobre la infección por el VIH, la supervivencia de estos pacientes, cómo evolucionará el injerto, cuál será la tolerancia de los antirretrovirales en los pacientes trasplantados y qué tipo de pacientes serán los que más beneficiados por el trasplante.

Agradecimientos

A todos los componentes del panel de expertos para la revisión y recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA sobre la coinfección por el VIH y los virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos, ya que este trabajo, aunque independiente, se ha inspirado en gran parte en el documento de consenso establecido por dicho panel. A los participantes en el estudio GESIDA 29/02 por haber permitido la utilización de algunos datos preliminares del estudio previamente a su publicación.

BIBLIOGRAFÍA

- BENFIELD T. Hepatitis C in the EuroSIDA Cohort European HIV-infected patients: prevalence and prognostic value. 12th World AIDS Conference. Geneve, July 1998.
- BICA I, MCGOVERN B, DHAR R *et al.* Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:492-497.
- GREUB G, LEDERGERBER B, BATTEGAY M *et al.* Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800-1805.
- GONZÁLEZ-GARCÍA J, GUERRA L. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. En: Documentos de consenso de GESIDA. Terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH (2000-2002). Madrid: Doyma, 2002; pp 173-225.
- MOHSEN AH, EASTERBROOK P, TAYLOR CB, NORRIS S. Hepatitis C and HIV-1 coinfection. *Gut* 2002; 51:601-608.
- PALELLA FJ, DELANEY KM, MOORMAN AC *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.

- PÉREZ-OLMEDA M, RÍOS P, NUÑEZ M, GARCÍA-SAMANIEGO J, ROMERO M, SORIANO V. Virological characteristics of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals with chronic hepatitis C: implications for treatment. *AIDS* 2002; 16:493-495.
- QUEREDA C, GOZÁLEZ J. Infección por el virus de la hepatitis C y su problemática en personas infectadas por el VIH. En: González J, Moreno S, Rubio R (eds). *Infección por VIH 2000*. Madrid: Doyma, 2001; pp 165-222.
- SCHUGT I, KREUTER A, SCHLOTTMANN R, BADER A, ALTEMEYER P, BROCKMEYER N. Pegylated interferon alfa-2b: a new therapeutic option in the treatment of early stage HIV infection. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 2003. Resumen 59.
- SHERMAN KE, ROUSTER SD, CHUNG RT, RAJICIC N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34:831-837.
- ZYLBERBERG H, BENHAMOU Y, LAGNEAUX JL *et al*. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000; 47:694-697.