
VI. Hepatitis C en pacientes coinfectados con el VIH

Jaime Holguín Rojas, MD,¹ Luis Gonzalo Guevara Casallas, MD.²

¹ Internista, Hepatólogo, Centro Médico Imbanaco. Profesor Medicina Universidad del Valle. Cali, Colombia

² Internista, Gastroenterólogo-Hepatólogo. Coordinador médico. Servicio de Gastroenterología-Hepatología, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia

De todos los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (VHC), se consideran grupos especiales aquellas poblaciones específicas como son los cirróticos descompensados, los pacientes trasplantados y los coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Es ampliamente aceptado que la prevalencia de infección por el VHC es muy variable, se han reportado tasas de 2% en los Estados Unidos y 20% en Egipto. Colombia no es ajena a esta condición y la prevalencia se ha documentado alrededor de 1% en diferentes estudios.

Dado que el VIH y el virus de la hepatitis C comparten las vías de transmisión, es frecuente la coinfección de los dos virus. Se estima que entre 15-30% de todos los pacientes infectados con VIH también lo están con el VHC (1).

En Colombia, en un centro de referencia para enfermedades hepáticas en la ciudad de Medellín, de una población de 230 casos de pacientes infectados con el VHC, 17 (7,39%) presentaron coinfección con VIH.

Se acepta que la transmisión sexual del VHC es baja en parejas no infectadas con VIH, el seguimiento de estas parejas a más de 10 años no ha mostrado aumento en el riesgo de transmisión del VHC (2, 3). Por el contrario, en los pacientes infectados con VIH el riesgo de infección por el VHC es más alto, y parece estar directamente relacionado con el número de parejas y las formas de práctica sexual (4, 5).

La progresión de la fibrosis hepática en los pacientes infectados con el VHC está relacionada con varios factores, entre ellos se destacan la edad al momento de la infección, la duración de la infección, la ingesta de alcohol, y la coinfección con el VIH, los bajos recuentos de células CD4 (< 200 células/ml), el índice de masa corporal, el género masculino y el grado de esteatosis.

La presencia del VIH se considera una comorbilidad que genera un impacto negativo en la historia natural de la infección por el VHC. Los pacientes coinfectados con VIH tienen un riesgo mayor de rápida progresión de la enfermedad y mayor riesgo para desarrollar hepatocarcinoma (HCC) (6, 7).

Hay múltiples reportes y metanálisis que demuestran en los pacientes coinfectados un riesgo relativo 2 veces mayor de desarrollar cirrosis y 6 veces mayor de desarrollar enfermedad hepática descompensada que los pacientes infectados solamente con el VHC (8).

El mecanismo que explica la mayor progresión de la fibrosis en los pacientes coinfectados es multifactorial. Se ha descrito que el VIH per sé puede favorecer la fibrosis al inducir una respuesta inflamatoria que activa las células estrelladas las cuales aumentan la producción de citoquinas fibrogénicas.

Del mismo modo, algunas proteínas del VIH como la gp120 es capaz de inducir señales que también activan las células estrelladas. El VIH tiene la capacidad de disminuir la población de linfocitos en el lumen intestinal lo cual favorece la translocación bacteriana la cual se ha correlacionado con la progresión de la fibrosis. Por otro lado, los agentes antirretrovirales pueden ocasionar una gama de lesiones hepáticas como esteatosis, hepatitis y reacciones de hipersensibilidad con daño hepatocelular (9, 10).

Todo paciente VIH positivo debe ser evaluado para VHC. Las técnicas de ensayo inmunoenzimático (ELISA) pueden arrojar un resultado negativo hasta en 4% de los pacientes infectados con el VHC, por lo tanto se deben preferir las técnicas de biología molecular en aquellos pacientes con alteración en el perfil bioquímico y pruebas serológicas negativas (11, 12).

El principal objetivo en el tratamiento de los pacientes infectados con el VHC es erradicar el virus y disminuir la progresión a enfermedad hepática crónica y sus complicaciones.

Hasta hace muy poco, antes de la aprobación de los inhibidores de proteasa (boceprevir y telaprevir), la terapia aceptada para los pacientes coinfectados era la combinación de interferón pegilado (PEG-IFN) más ribavirina (RBV) basados en estudios como el estudio APRICOT el cual demostró una respuesta viral sostenida (RVS) de 29% para genotipo 1 y 62% para genotipos 2 y 3 (13).

En general, las tasas de RVS en los pacientes VIH + son más bajas que en los pacientes VIH negativos. Por otro lado, los pacientes coinfectados frecuentemente presentan factores como abuso de alcohol, enfermedades psiquiátricas y falta de acompañamiento familiar los cuales impactan la probabilidad de RVS.

La reciente aprobación de los agentes con acción antiviral directa (DAA), boceprevir y telaprevir para el tratamiento de los pacientes con VHC ha incrementado en forma significativa las tasas de RVS en todos los pacientes infectados con el genotipo 1, tanto en pacientes sin terapia previa como en aquellos que ya habían recibido algún tipo de terapia. Sin embargo, hay pocos datos sobre la seguridad y la eficacia de estos agentes antivirales en los pacientes coinfectados y su uso se considera "off-label" (14, 15).

Boceprevir y telaprevir tienen metabolismo hepático pero no tienen acción contra el VIH.

Boceprevir es un sustrato de la aldo-keto-reductasa y potente inhibidor del complejo enzimático CYP3A4, mientras que telaprevir es inhibidor selectivo de CYP3A4. El uso de inhibidores de proteasa en pacientes que reciben terapia antirretroviral plantea un verdadero reto para el médico quien debe evaluar no solo las posibles interacciones medicamentosas (16), sino que debe manejar los efectos adversos como la anemia, rash, prurito y la disgeusia que debilitan al paciente.

Un estudio reciente fase 2 comparó la eficacia y la seguridad de la triple terapia (Peg INF + Riba + telaprevir) vs. PegInf + Riba en pacientes con VHC genotipo 1 y coinfectados con el VIH (17), el estudio incluyó un pequeño número de pacientes y las tasas de respuesta virológica sostenida (VHC-RNA indetectable 12 semanas después de finalizar en tratamiento) fueron 74% y 45% respectivamente.

Los efectos adversos fueron comunes en los pacientes tratados con telaprevir, no se presentaron casos de rash severo y 2 pacientes desarrollaron anemia hemolítica e ictericia.

Otro estudio fase 2 comparó la eficacia y seguridad de la triple terapia con boceprevir + PegINF + Riba vs. terapia doble con PegINF + Riba en pacientes VHC genotipo 1 coinfectados con VIH. Las tasas de RVS a la semana 12 postratamiento fueron de 60 % en el grupo de triple terapia y 26,5% en el grupo con terapia doble (18). Los efectos adversos serios se presentaron en 21% del grupo con doble terapia y en 17 % del grupo con triple terapia.

En estos dos estudios la terapia del paciente coinfectado, bien sea con telaprevir o boceprevir, se prolongó hasta las 48 semanas. En el caso de telaprevir, este se administró por 12 semanas y en el caso de boceprevir se administró por 44 semanas después de un periodo de 4 semanas de lead-in con PegINF + ribavirina solamente.

Hay poca información sobre las potenciales interacciones entre los inhibidores de proteasa VHC NS3/4 y los agentes antirretrovirales. A la luz de los limitados estudios se han formulado unas recomendaciones generales para su uso: telaprevir se puede usar en combinación con tenofovir/entricitabine, atazanavir, efavirenz (aumentando la dosis de telaprevir) y Raltegravir. Por su parte, boceprevir se puede usar en combinación con abacavir, lamivudine, tenofovir/entricitabine y raltegravir. No se recomienda la asociación con efavirenz, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir ni otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.

No se recomienda el uso de boceprevir o telaprevir en los pacientes que reciben terapias con ritonavir, lopinavir, darunavir y fosamprenavir, ya que la concentración del DAA puede disminuir (19).

En todos los casos de terapia para el VHC, didanosine no se puede coadministrar con ribavirina y se debe evitar el uso de zidovudine y stavudine en los pacientes que reciben pegINF + ribavirina.

Medicamentos como ritonavir, abacavir y nevirapine tienen alto riesgo de hepatotoxicidad en el paciente coinfectado con el VHC y por lo tanto se deben evitar o monitorearlos estrechamente (20).

Todos los pacientes VIH positivos con infección crónica con el VHC, deben ser considerados para recibir tratamiento antiviral (21, 22) en razón del ya referido alto riesgo de progresión a hepatopatía crónica con todas sus compli-

caciones. La respuesta al tratamiento se encuentra en relación con el nivel del conteo de células CD4; por tanto se ha recomendado iniciar terapia para el VHC en pacientes con un conteo superior a 350 células.

Pacientes con enfermedad neuropsiquiátrica establecida o alcoholismo activo, no deberían recibir tratamiento hasta tanto no tener garantía del control de esta condición.

Los pacientes con recuentos de células CD4 bajos o carga viral VIH mayor de 50.000 copias/ml deben iniciar tratamiento antirretroviral y diferir el inicio de la terapia para el VHC teniendo siempre en consideración la evaluación de riesgos de toxicidad por interacción medicamentosa entre antirretrovirales y los inhibidores de proteasa boceprevir / telaprevir.

La necesidad o no de biopsia hepática pretratamiento se presta para amplios espacios de discusión (23, 24). Los pacientes coinfectados presentan una mayor tasa de progresión a fibrosis y el examen histológico del hígado puede aportar información adicional para la toma de decisiones pero tiene la desventaja del riesgo como método invasivo y la poca representatividad de la muestra. La disponibilidad actual de métodos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis (elastografía, biomarcadores serológicos) ofrecen una nueva herramienta diagnóstica y sin duda contribuyen al momento de la toma de decisiones (25).

El tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados supone una menor tasa de respuesta virológica sostenida y ello se explica por varios factores: el efecto inmunomodulador que ejerce el VIH, la mayor carga viral de los pacientes, el grado mayor de fibrosis, los efectos adversos del tratamiento que son mayores en los pacientes VIH positivos y el elevado número de pastillas que conducen a un alto nivel de abandono de la terapia, el cual puede llegar a 25% (26, 27).

El médico tratante de los pacientes coinfectados debe conocer los riesgos que implica la terapia, y estar en capacidad de prevenir las complicaciones que se derivan por las interacciones medicamentosas y ser experto en el manejo de los efectos adversos del tratamiento.

Antes de indicar algún medicamento para el manejo del paciente coinfectado, se recomienda consultar en los medios electrónicos las páginas que hacen referencia a interacciones y toxicidad y que han sido especialmente diseñadas, ejemplo www.hep-druginteractions.org.

REFERENCIAS

1. 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: 831-844.
2. Vandelli C, Renzo F, Romano L, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 855-859.
3. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 160-62.
4. Hershov RC, Kalish LA. Hepatitis C virus infection in Chicago women with or at risk for HIV infection: evidence for sexual transmission. *Sex Transm Dis* 1998; 25: 527-532.
5. Frederick T, Burlan P, Terrault N, et al. Factors Associated with Prevalent Hepatitis C Infection Among HIV-Infected Women with No Reported History of Injection Drug Use: The Women's Interagency HIV Study (WIHS). *AIDS patient care* 2009; 23: 915-923.
6. Ramachandran P, Fraser A. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 35: 647-662.
7. Romeo R, Rumi MG. Hepatitis C is more severe in drug users with human immunodeficiency virus infection. *J Viral Hepat* 2000; 7: 297-301.
8. Graham C, Baden L, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562-569.
9. Soto B, Sánchez A, Rodrigo L, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
10. Tebas P. Insulin resistance and diabetes mellitus associated with antiretroviral use in HIV-infected patients: pathogenesis, prevention, and treatment options. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 86-92.
11. Cengiz Cem, Park JS. HIV and liver diseases: recent clinical advances. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 647-666.
12. Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3365-3373.
13. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-450.
14. Telaprevir. www.incivek.com. November 6, 2011.
15. Boceprevir. www.victrelis.com. November 6, 2011.
16. Ghany MG, Nelson DR. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-1444.
17. Dieterich DT, Soriano V, Sherman KE, et al. Conference retroviruses. March 5-8 2011. Seattle, WA. Abstract 46.
18. Sulkowski M, Pol S, Cooper C, et al. Conference of retroviruses, March 5-8, 2011. Seattle, WA. Abstract 47.
19. Naggie S, Sulkowski M. Management of patients coinfecting with HCV and HIV: a close look at the role for direct-acting antivirals. *Gastroenterolgy* 2012; 142: 1324-1334.

20. Martin-Carbonero L, Nuñez M. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003; 4: 115-120.
21. Soriano V, Puoti M. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18: 1-12.
22. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011; 8: 12-22.
23. Dienstag J. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (suppl.): 152-160.
24. Soriano V, Vispo E, Labarga P, et al. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res* 2010; 85(1): 303-315.
25. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009; 16(5): 300-314.
26. Cargnel A, Casella A. DDW 2002 San Francisco. Abstract 115.
27. Manns M, McHutchison J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.