

# COINFECCIÓN CON VIH Y VHC EN CASOS DE HEMOFILIA

**Segunda edición**

**J. T. Wilde**

West Midlands Region Adult Haemophilia Centre  
University Hospital Birmingham  
Fideicomiso Nacional de Servicios de Salud  
Birmingham, Reino Unido

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), 2003; revisado en 2008.

© World Federation of Hemophilia, 2008

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de la Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a la FMH en:

Federación Mundial de Hemofilia  
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010  
Montréal, Québec H3G 1T7  
CANADA  
Tel.: (514) 875-7944  
Fax: (514) 875-8916  
Correo electrónico: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
Página Internet: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Serie monográfica Tratamiento de la hemofilia

Editor de la serie:

Dr. Sam Schulman

## Índice

Introducción .....	1
Interacción entre VIH y VHC .....	1
Efecto del VIH sobre el VHC .....	1
Efecto del VHC sobre el VIH .....	2
Efecto de la terapia HAART sobre la infección por VHC .....	2
Efectos hepáticos de los medicamentos contra el VIH .....	3
Manejo del VHC en infección por VIH .....	3
Tratamiento del VHC en infección por VIH .....	4
Efectos secundarios del tratamiento para el VHC e interacciones con medicamentos HAART .....	6
Trasplante de hígado en casos de enfermedad hepática por VHC en pacientes coinfectados .....	6
Conclusión.....	7
Glosario.....	7
Referencias.....	8



---

---

# Coinfección con VIH y VHC en casos de hemofilia

---

---

J. T. Wilde

---

---

## Introducción

Antes de que se desarrollaran los procedimientos de inactivación viral a mediados de los años 80, virtualmente todos los pacientes con hemofilia que previamente habían recibido concentrados de factor derivados de plasma proveniente de grandes lotes fueron infectados con el virus de la hepatitis C (VHC). Un número considerable de estos pacientes también fue infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Antes de la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART por sus siglas en inglés) a mediados de los 90, se consideraba que el VIH era la más importante infección viral en pacientes coinfectados y se menoscababa la importancia de la infección por VHC. Sin embargo, dado que la infección por VIH ha sido eficazmente controlada mediante la terapia HAART, se ha incrementado la conciencia de los efectos potencialmente mortales de la infección crónica por VHC en pacientes coinfectados; en particular la progresión hacia cirrosis y falla hepática terminal y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Consecuentemente, en la actualidad se fomenta activamente el manejo del VHC en esta cohorte de pacientes. El presente documento comenta las interacciones entre el VIH y el VHC y cubre aspectos relacionados con el manejo de dichos virus en pacientes hemofílicos coinfectados.

## Interacción entre VIH y VHC

### Efecto del VIH sobre el VHC

Es bien reconocido que el VIH acelera la progresión de enfermedad hepática crónica a falla hepática y muerte en pacientes coinfectados. Makris *et al* observaron una mayor tasa de progresión de enfermedad hepática por VHC a cirrosis en una cohorte de pacientes hemofílicos coinfectados en el Reino Unido (RU), y esta observación se confirmó recientemente en un estudio estadounidense [1, 2]. En otra cohorte de pacientes estadounidenses con hemofilia, Eyster *et al* informaron que la progresión a falla hepática

relacionada con el VHC era acelerada por el VIH [3]. Telfer *et al* informaron que, después de un periodo medio de 15 años a partir de la exposición inicial al concentrado de factor, los pacientes hemofílicos coinfectados tenían 21 veces más posibilidades de desarrollar descompensación hepática, en comparación con individuos monoinfectados con VHC [4]. En 1997, Darby *et al* publicaron un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes hemofílicos en el Reino Unido en la que, desde el 1o. de enero de 1993, las muertes acumuladas por enfermedad hepática a partir de la primera exposición al VHC en pacientes infectados con VIH eran cuatro veces más que las de individuos seronegativos al VIH (6.5% y 1.4% respectivamente) [5]. En un estudio más reciente de 134 pacientes hemofílicos, Lesens *et al* informaron que el incremento general en la tasa de muertes de individuos coinfectados se septuplicó, en comparación con el grupo monoinfectado con VHC, con una tasa todavía mayor en pacientes que desarrollaron síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) [6]. El cáncer hepático es otra complicación bien reconocida de la infección crónica por VHC que parece desarrollarse luego de un periodo infeccioso más corto en pacientes coinfectados [7].

Todavía no se ha explicado la forma exacta en la que el VIH acelera la enfermedad hepática crónica por VHC. Dado que el VIH en sí mismo no parece causar directamente inflamación hepática, su efecto posiblemente sea debido a la supresión de la respuesta inmune contra el VHC. No obstante, si bien la cantidad de VHC en la sangre (viremia por VHC) tiende a ser mayor en pacientes infectados con VIH, en comparación con aquéllos que padecen monoinfección por VHC (tanto en cohortes de pacientes hemofílicos como no hemofílicos [8, 9]), no hay evidencia concluyente de que el nivel de viremia por VHC esté directamente relacionado con la gravedad de la enfermedad hepática por VHC [10].

Independientemente de la condición del VIH, hay evidencia que indica que el VHC de genotipo 1 puede estar relacionado con una

progresión más rápida a la cirrosis que el de otros genotipos [11].

### **Efecto del VHC sobre el VIH**

Todavía no está claro si la infección por VHC acelera la progresión de la infección por VIH a SIDA y muerte. Tres estudios realizados a principios de los años 90 determinaron que la coinfección con VHC no tuvo efectos adversos en la supervivencia de personas infectadas con VIH [12-14]. Igualmente, otros cuatro estudios, uno previo y tres posteriores al advenimiento de la terapia HAART, determinaron que la infección por VHC no aceleraba la progresión inmunológica y clínica de la enfermedad por VIH [15-18]. Sin embargo, en un estudio francés de 119 pacientes con VIH coinfectados y 119 personas monoinfectadas con VIH, Piroth *et al* observaron que la progresión clínica del VIH era más rápida en la cohorte de pacientes coinfectados [19].

En el 2000, Greub *et al* publicaron un estudio prospectivo de más de 3 mil pacientes seropositivos al VIH bajo terapia HAART (Estudio Suizo de Cohorte de Pacientes con VIH) [20]. Luego de un seguimiento medio a los 28 meses, en 6.6% de los pacientes infectados con VIH hubo progresión a SIDA, en comparación con 9.7% y 15% de pacientes seropositivos al VHC usuarios de drogas intravenosas pasados o presentes, respectivamente. El riesgo relativo de una enfermedad asociada al SIDA o muerte en el grupo coinfectado fue de 1.7, en comparación con los pacientes seronegativos al VHC. Después de haber iniciado la terapia HAART, en los pacientes coinfectados se deterioró la recuperación del conteo de linfocitos CD4, en comparación con las personas monoinfectadas con VIH. En un estudio de un subgrupo de pacientes, se determinó que el nivel de viremia por VHC era un factor que no afectaba la recuperación del conteo de linfocitos CD4. Esta observación se confirmó en un estudio similar de una cohorte de pacientes hemofílicos infectados con VIH que iniciaron terapia HAART [21]. En el Estudio Suizo de Cohorte, el VHC de genotipo 3 se relacionó con una recuperación más abrupta del conteo de linfocitos CD4 [20]. No obstante, en un estudio en el RU, Sabin *et al* informaron que los pacientes hemofílicos infectados con VIH y coinfectados con VHC de genotipo 1 presentaban un peor pronóstico, en comparación con aquéllos infectados con otros genotipos [22].

Después de la publicación del estudio de Greub, un estudio estadounidense de cerca de 2 mil pacientes infectados con VIH, con un seguimiento medio similar, determinó que la coinfección por VHC no estaba relacionada con un incremento en el riesgo de progresión a SIDA o muerte, ni con el deterioro de la respuesta inmunológica a la terapia HAART [23].

Las diferencias entre los estudios suizo y estadounidense pueden explicarse por la variabilidad en los grupos de pacientes. En el estudio suizo, los pacientes infectados con VHC tendían a ser mujeres caucásicas jóvenes, mientras que en el estudio estadounidense los pacientes eran de más edad y era más probable que fueran afroamericanos.

Si la infección por VHC en efecto empeora el resultado de la infección por VIH, el mecanismo todavía no ha sido explicado. Los posibles mecanismos que se han sugerido incluyen deterioro de la producción de células CD4 en el tejido linfoide interpuesto por el VHC y sensibilización de las células CD4 a muerte celular prematura programada [24].

### **Efecto de la terapia HAART sobre la infección por VHC**

Dos estudios europeos, uno de una cohorte de pacientes hemofílicos, informaron que el periodo inicial de terapia HAART no estaba relacionado con incrementos importantes del nivel de las enzimas hepáticas (transaminasas) en el suero (una señal de daño hepático), ni con viremia por VHC [25, 26]. Sin embargo, otros estudios han reportado observaciones contrarias. En un estudio de 21 pacientes hemofílicos coinfectados, Ragni y Bontempo observaron un incremento en la viremia por VHC en 17 individuos, durante un periodo de 96 semanas subsiguiente al inicio de la terapia HAART [27]. No obstante, esto no se relacionó con evidencia de progresión a enfermedad hepática por VHC, aunque en un paciente sí hubo progresión a falla hepática durante el primer año de terapia HAART. Otros estudios han observado incrementos en viremia por VHC y niveles de transaminasas después del inicio de la terapia HAART [28-30]. En un estudio realizado por Vento *et al*, que incluyó 51 pacientes coinfectados seguidos durante nueve

meses, después del inicio de la terapia HAART hubo incrementos pasajeros en niveles de VHC y transaminasas, los cuales alcanzaron su punto culminante al mes. Los pacientes a los que se realizó una biopsia hepática tuvieron tendencia a desarrollar mayor inflamación hepática, consistente con la reactivación de un ataque al VHC interpuesto por el sistema inmunológico, como consecuencia de la restauración de la función inmune. Siete de los pacientes de este estudio presentaron progresión a enfermedad hepática descompensada durante el periodo del estudio y descontinuaron la terapia HAART.

### **Efectos hepáticos de los medicamentos contra el VIH**

Si empeora la transaminitis preexistente o surge una nueva transaminitis en pacientes coinfectados que iniciaron la terapia HAART, la toxicidad directamente relacionada con el medicamento debe considerarse como posible causa de la transaminitis y no suponer que ésta se deba al incremento de la actividad inflamatoria contra el VHC. La enfermedad hepática preexistente predispone al paciente a la toxicidad hepática ocasionada por los medicamentos contra el VIH, y un estudio reciente ha demostrado un incremento en la frecuencia de hepatotoxicidad relacionada con los medicamentos HAART en pacientes que tienen coinfección activa por VHC, en comparación con pacientes que habían recibido un tratamiento exitoso contra el VHC antes de iniciar la terapia HAART [31].

Todos los medicamentos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (INTR) aprobados pueden ocasionar incremento de las enzimas hepáticas y se han relacionado con esteatosis hepática y hepatomegalia [32]. La stavudina y la didanosina (DDI) son los INTR que más probablemente puedan relacionarse con la esteatosis hepática y el correspondiente incremento en el nivel de ácido láctico  $\alpha$ , ocasionalmente, con acidosis láctica potencialmente mortal. El abacavir podría estar relacionado con una alteración de la función hepática debida a una reacción de hipersensibilidad multiorgánica que puede desarrollarse a los pocos días o semanas del inicio del tratamiento. Las anomalías de la prueba de función hepática relacionadas con los

otros medicamentos de este grupo son resultado directo de la toxicidad de los medicamentos, probablemente causada por el envenenamiento de la mitocondria de la célula hepática.

Los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (INNTR) aprobados efavirenz y nevirapina también se han relacionado con toxicidad hepática. El efavirenz puede causar daño celular hepático directo con incremento de enzimas hepáticas, especialmente en pacientes con hepatitis B ó C. La nevirapina puede ocasionar trastorno de la función hepática con hepatitis fulminante potencialmente mortal, como parte de una reacción generalizada de hipersensibilidad interpuesta por el sistema inmunológico que podría ocurrir dentro de los dos primeros meses de tratamiento. El riesgo de hipersensibilidad causada por la nevirapina está directamente relacionado con el conteo de linfocitos CD4, el cual se reduce conforme la función inmunológica declina. La nevirapina también puede ocasionar toxicidad hepática directamente relacionada con la dosis, después de por lo menos cuatro meses de terapia, particularmente en pacientes coinfectados con VHC.

Si bien se relacionó a los primeros medicamentos inhibidores de la proteasa (IP) — indinavir, ritonavir y saquinavir — con la toxicidad hepática, esto no parece ser un problema con los agentes más nuevos, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir y darunavir.

Todos los medicamentos contra el VIH deberían ser utilizados con precaución en pacientes con enfermedad hepática relacionada con el VHC, con monitoreo periódico de la función hepática. Los pacientes que reciben INTR o INNTR deberían ser monitoreados muy de cerca debido al probable desarrollo de esteatosis hepática, incremento en los niveles de ácido láctico y acidosis láctica. Los medicamentos deberían ser suspendidos temporal o permanentemente si hubiera deterioro de la función hepática.

### **Manejo del VHC en infección por VIH**

Es probable que en pacientes hemofílicos infectados con VIH se haya tratado de detectar con anterioridad la infección por VHC utilizando una prueba de anticuerpos de VHC.

Virtualmente la prueba de todos estos pacientes presentará un resultado positivo consistente con su anterior exposición al VHC en los concentrados de factor. Sin embargo, cerca del 15% de los individuos erradicarán el virus de manera natural, por lo que es importante determinar si la infección por VHC todavía está presente en la sangre mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el ARN del VHC. Si el paciente es seropositivo al ARN del VHC, deberá cuantificarse el virus y determinarse el genotipo. Los pacientes infectados con VIH que presentan anticuerpos negativos también deberán someterse a una prueba de ARN del VHC, ya que las pruebas de anticuerpos pueden generar falsos resultados negativos como consecuencia de la inmunosupresión [33].

Los pacientes coinfectados con enzimas hepáticas elevadas esporádica o permanentemente deberían ser considerados candidatos a terapia de erradicación del VHC. El análisis histológico de una biopsia hepática sigue siendo la norma áurea para evaluar la infección por VHC. El tejido hepático puede obtenerse mediante las técnicas percutánea, transyugular o laparoscópica [34]. Anteriormente había preocupación respecto a la seguridad de este procedimiento en pacientes hemofílicos debido a la posibilidad de hemorragias [35]. Sin embargo, si se siguen adecuadamente los protocolos de reemplazo de los factores de coagulación, el riesgo no parece ser mayor al que enfrentan los pacientes que no padecen un trastorno de la coagulación [34, 36]. Después de una biopsia hepática, los pacientes generalmente permanecen hospitalizados durante una noche para observación. No obstante, recientemente se informó que con la cobertura adecuada de concentrado de factor, las biopsias percutáneas y transjugulares pueden realizarse de manera segura como intervenciones ambulatorias en este grupo de pacientes [2, 37].

Debido a la posibilidad de que la infección por VHC progrese hasta enfermedad hepática terminal, hay buenas razones para iniciar el tratamiento contra el VHC sin contar con información sobre la histología hepática. No obstante, los resultados histológicos pueden ser muy útiles para ayudar tanto al especialista clínico como al paciente a tomar decisiones de

manejo bien informadas. Ocasionalmente, puede haber una ligera inflamación hepática que hace poco probable el avance de la infección por VHC en cualquier momento futuro, hasta convertirse en cirrosis o falla hepática. En este caso, el tratamiento podría suspenderse razonablemente. Igualmente, en caso de cirrosis avanzada, podría decidirse no proseguir con el tratamiento debido a las reducidas posibilidades de erradicación del VHC.

En el caso de pacientes seropositivos al ARN del VHC que presentan enzimas hepáticas constantemente normales, podría considerarse una biopsia ya que no es posible excluir la posibilidad de enfermedad hepática progresiva [38]. La terapia contra el VHC sólo debe ofrecerse cuando hay evidencia histológica de enfermedad hepática activa [33].

Debido al costo y a la percepción del riesgo de la biopsia hepática en pacientes con hemofilia, ha habido un cambio cada vez mayor hacia el uso de pruebas no invasoras para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática provocada por el VHC. Ésas incluyen algoritmos basados en anomalías de variables de pruebas de laboratorio tales como Fibrotest [39], FibroMeter [40], y pruebas específicas para pacientes coinfectados con VIH/VHC [41]. La presencia de fibrosis hepática puede también evaluarse mediante una prueba de elasticidad hepática, el escaneo de fibrosidad [42].

### **Tratamiento del VHC en infección por VIH**

La estrategia de tratamiento del VHC en pacientes infectados con VIH es la misma que para pacientes seronegativos al VIH. A los individuos con infección por VIH estable y conteo de células CD4 bien conservados que no reciben terapia HAART debería recomendárseles enfáticamente considerar la posibilidad de tratamiento contra el VHC para tratar de erradicar la infección por VHC. La erradicación del VHC en esta fase eliminará la posibilidad de una influencia adversa del VHC sobre el VIH y evitará el desarrollo de la enfermedad hepática que podría ocasionar problemas con la terapia HAART en caso de que ésta fuera necesaria en el futuro. Los pacientes infectados con VIH que permanecen estables bajo terapia HAART



deberían ser evaluados de manera individual. Debe considerarse el tratamiento para el VHC en pacientes estables con conteos de CD4 mayores a  $200 \times 10^6/L$ . En individuos coinfectados con enfermedad por VIH progresiva y bajos conteos de CD4, el inicio de la terapia HAART debería ser prioritario. El tratamiento contra el VHC debe considerarse sólo cuando la infección por VIH se ha estabilizado y mejora el conteo de CD4. Los pacientes con infección avanzada por VIH y deterioro de la función hepática no deberían ser candidatos al tratamiento contra el VHC.

El tratamiento de elección contra el VHC es una terapia combinada con interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina. El Peg-IFN es una fórmula de alfainterferón combinada con polietilenglicol (Peg). Se administra por vía subcutánea y la fórmula produce niveles terapéuticos constantes de interferón que permiten una sola dosis semanal. Actualmente hay dos preparaciones: peg-alpha-2b interferón (Pegasys®, Roche) y peg-alpha-2a interferón (Peg-Intron™, Schering-Plough). La ribavirina, un análogo de la guanosina base del ADN, se administra por vía oral, dos veces al día. A fin de optimizar la terapia, es importante que la ribavirina se recete en dosis adecuadas al peso corporal [43]. A los pacientes que inician esta terapia combinada deberá recomendárseles que se abstengan de consumir bebidas alcohólicas.

En pacientes no hemofílicos seronegativos al VIH la terapia combinada de PEG-IFN y ribavirina puede lograr tasas de eliminación ligeramente superiores al 40% para el genotipo 1 del VHC y hasta de 80% para los genotipos 2 y 3 [44, 45]. En un repaso reciente de la literatura sobre estudios de tratamiento del VHC en pacientes hemofílicos, Posthouwer *et al* informaron de una respuesta sostenida general del 57% para esta terapia, en un total de 167 individuos seronegativos al VIH [46]. Los estudios que analizan la eficacia de la combinación Peg-IFN/ribavirina en pacientes no hemofílicos coinfectados reportan tasas menores de respuestas sostenidas, en comparación con individuos monoinfectados, de 27% en dos estudios y de 40% en otro [47-49].

Hasta ahora, hay poca información publicada sobre la experiencia de tratamiento en pacientes hemofílicos coinfectados. Posthouwer informó de un estudio unicéntrico en el que el VHC se

trató con éxito en 2 de 10 pacientes hemofílicos coinfectados [50]. De los 11 pacientes hemofílicos coinfectados incluidos en una prueba multicéntrica reportada por Shire, en la que los pacientes recibieron tratamiento durante 72 semanas, 3 pacientes lograron respuesta virológica sostenida [51].

Además de eliminar el VHC, se ha informado que la terapia combinada reduce el grado de fibrosis hepática [45, 52]. Aun en pacientes que no responden a la misma, la terapia con interferón puede retrasar el avance de la fibrosis y reducir el riesgo de enfermedad hepática terminal y el desarrollo de cáncer hepático [53].

Los factores que pronostican una respuesta favorable a la terapia combinada interferón/ribavirina en pacientes coinfectados incluyen un conteo de células CD4 mayor a  $500 \times 10^6/L$  y niveles plasmáticos de ARN del VIH menores a  $10^4$  copias/mL [54]. Otros factores de pronóstico favorable compartidos con pacientes monoinfectados con VHC incluyen infección por genotipo diferente al genotipo 1, carga de VHC baja (menor a  $3.5 \times 10^6$  copias/mL), edad menor a los 40 años, fibrosis hepática mínima y abstinencia en el consumo de alcohol [43, 55].

Los pacientes que iniciaron la terapia Peg-IFN/ribavirina deberían ser sometidos a una prueba de ARN del VHC a los tres y seis meses. Si bien la mayoría de los pacientes que responden a la terapia presentaron resultados seronegativos al ARN del VHC a los tres meses, se ha recomendado continuar el tratamiento en aquéllos que permanecen seropositivos al ARN, dado que se han reportado respuestas tardías [56]. Si la prueba de ARN a los seis meses resulta positiva, la terapia deberá discontinuarse ya que una respuesta favorable después de este periodo es muy poco probable. Una prueba reciente indicó que la persistencia de ARN del VHC detectable a los tres meses constituye un sólido pronóstico de respuesta fallida en pacientes coinfectados [44]. Por lo tanto, habría buenas razones para discontinuar la terapia durante esta etapa temprana en pacientes que no responden, evitando el tratamiento farmacológico innecesario y una posible toxicidad. Los pacientes con infección por genotipo 1 que a los 6 meses han eliminado el ARN del VHC deberán continuar con su tratamiento hasta los 12 meses a fin de

consolidar la respuesta. Los pacientes con genotipo diferente al genotipo 1 que responden a la terapia pueden discontinuar su tratamiento a los seis meses [33]. Al término de la terapia, los pacientes que respondieron a la misma deberán someterse a pruebas de detección de ARN del VHC y, en caso de una recaída, deberá considerarse administrar nuevamente la terapia combinada.

Se han desarrollado nuevos medicamentos diseñados para atacar específicamente las diferentes etapas de la vida del VHC en los hepatocitos. Los más prometedores incluyen inhibidores de la proteínasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del ARC del VHC, e inhibidores del ensamblaje del VHC. No obstante, como agentes individuales, la eficacia de estos medicamentos contra el VHC es deficiente, con un alto porcentaje de desarrollo de resistencia, de modo que tienen que combinarse con Peg-IFN y ribavirina para un buen resultado. Los resultados de las pruebas iniciales usando tales combinaciones son prometedores y muestran porcentajes de respuesta más elevados que el tratamiento con Peg-IFN/ribavirina únicamente. Se están realizando pruebas más amplias, pero estos nuevos medicamentos todavía no se han probado en pacientes coinfectados [57].

### **Efectos secundarios del tratamiento para el VHC e interacciones con medicamentos HAART**

Los principales efectos secundarios del Peg-IFN son similares a los de fórmulas convencionales IFN e incluyen síntomas parecidos a los de la gripe, letargo, depresión y reducción de células hemáticas. En algunos individuos, el IFN puede inducir una disminución en el conteo de linfocitos CD4. Es probable que este efecto se deba a la acumulación de linfocitos en el tejido linfoide y por lo general es pasajero. Ocasionalmente, la disminución del conteo de linfocitos CD4 puede ser lo suficientemente grave como para requerir el cese de la terapia con IFN y podría ser irreversible [58]. La ribavirina está relacionada con el desarrollo de anemia hemolítica dependiente de la dosis. Los niveles de hemoglobina pueden descender a menos de 11g/dL hasta en una tercera parte de los pacientes [59]. Por lo general, la anemia no es

clínicamente importante, pero puede ser lo suficientemente grave como para ocasionar síntomas. Este efecto de la ribavirina puede combinarse con anemia causada por la zidovudina en pacientes coinfectados que reciben este medicamento. Los pacientes que presentan síntomas pueden recibir tratamiento eficaz con eritropoyetina humana recombinante, lo que es preferible a disminuir la dosis de ribavirina, debido a la posibilidad de disminución de su efecto contra el VHC [60, 61].

Respecto a las interacciones con medicamentos contra el VIH, se sabe que la ribavirina inhibe la fosforilación intracelular de la zidovudina y stavudina *in vitro*. Esto podría disminuir la eficacia de estos medicamentos *in vivo*, aunque no hay evidencia de que tal interacción cause el fracaso de la terapia contra el VIH [62]. La ribavirina incrementa la fosforilación de la didanosina [43]. Si bien esto podría incrementar el efecto de la didanosina contra el VIH, ha habido informes de incremento en la incidencia de toxicidad mitocondrial en pacientes que reciben ambos medicamentos, con manifestaciones clínicas como pérdida de peso, pancreatitis, hiperlactacidemia o, en casos extremos, acidosis láctica [63]. La stavudina, y en menor grado los otros medicamentos INTR, parecen tener una interacción similar con la ribavirina [64]. Por lo tanto, los pacientes sometidos a terapia combinada contra el VHC y a terapia HAART con medicamentos INTR deberán ser monitoreados muy de cerca y, en el caso de quienes reciben didanosina, deberá considerarse la posibilidad de cambio a un medicamento alterno.

### **Trasplante de hígado en casos de enfermedad hepática por VHC en pacientes coinfectados**

Los pacientes coinfectados que desarrollan falla hepática relacionada con el VHC o carcinoma hepatocelular localizado y que padecen infección por VIH estable (bajo terapia HAART o sin ella), deberían considerarse candidatos a trasplante de hígado. Antes de la terapia HAART, el pronóstico para este grupo de pacientes era malo [65]. En las series reportadas por Gordon *et al*, la supervivencia durante un año y tres años de 6 pacientes coinfectados fue de 67% y 23% respectivamente, considerablemente peor que la

supervivencia de los 19 pacientes seronegativos al VIH (90% y 83% respectivamente) [66]. No obstante, se prevé que los pacientes coinfectados que permanecen estables bajo terapia HAART después del trasplante parecen tener un mejor pronóstico. Al momento de redactar este documento, dos pacientes hemofílicos coinfectados han recibido trasplantes en Birmingham, RU, y permanecen vivos y en buenas condiciones a cinco y ocho años de sus trasplantes [67]. Por lo tanto, la infección por VIH no debería considerarse una contraindicación para el trasplante de hígado.

## Conclusión

La infección por VIH empeora el pronóstico de enfermedad hepática por VHC. También hay evidencia de que el VHC tiene un efecto nocivo en el curso de la infección por VIH. Por ende, la infección por VHC debe manejarse activamente en pacientes coinfectados. Los pacientes que requieren tratamiento y que padecen infección por VIH estable con o sin terapia HAART, con conteos de células CD4 de  $> 200 \times 10^6/L$  deben recibir tratamiento con terapia combinada de peginterferón y ribavirina. Se recomienda un estrecho monitoreo clínico y de laboratorio para detectar posibles efectos secundarios e interacciones de los medicamentos. Como en el caso de los individuos inmunocompetentes, los pacientes con virus de genotipo 1 que respondieron a la terapia deben continuar el tratamiento durante 12 meses y aquéllos con genotipo diferente al genotipo 1 deben hacerlo durante seis meses. Las personas con enfermedad hepática terminal e infección por VIH estable deberían considerarse candidatos a trasplante hepático.

## Glosario

**Acidosis láctica:** Acumulación potencialmente mortal de ácido láctico en la sangre. Se ha relacionado a algunos medicamentos para el VIH con toxicidad mitocondrial, la cual puede provocar acidosis láctica.

**Carcinoma hepatocelular:** Tipo más común de cáncer hepático primario.

**Cirrosis:** Enfermedad hepática causada por daños crónicos, en la que las células normales son reemplazadas por tejido fibroso cicatrizado.

**Conteo de linfocitos CD4:** Los linfocitos CD4 son glóbulos blancos que, junto con otras partes del sistema inmune del cuerpo, ayudan a combatir virus y bacterias que lo atacan, así como otras causas de infección. El VIH infecta y destruye los linfocitos CD4, evitando de hecho que el sistema inmune pueda combatirlo. El conteo de linfocitos CD4 se utiliza como un indicador de la salud del sistema inmune en casos de infección por VIH.

**Descompensación hepática:** Decremento en la función hepática causado por la incapacidad del hígado para recuperarse de los daños que ha sufrido.

**Esteatosis hepática** (o "hígado graso"): Acumulación de grasa en el hígado que puede empeorar hasta convertirse en cirrosis.

**HAART:** Combinación de tres o más medicamentos que, juntos, bloquean la capacidad de reproducción del VIH.

**Hepatitis fulminante:** Tipo grave e hepatitis que incluye muerte de células hepáticas y, con frecuencia, falla hepática.

**Hiperlactademia:** Elevación de las concentraciones de ácido láctico en la sangre, que puede provocar acidosis láctica (ver más arriba).

**Inhibidores de la proteasa:** medicamentos para combatir el VIH que ayudan a evitar la reproducción del virus, atacando una importante enzima viral, la proteasa.

**Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR):** Medicamentos para combatir el VIH que evitan que el virus se reproduzca al detener la producción de una importante enzima viral, la transcriptasa reversa.

**Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR):** Al igual que los INNTR, estos medicamentos contra el VIH evitan que éste se reproduzca, pero tienen una estructura química diferente que provoca efectos secundarios diferentes.

**Pancreatitis:** Inflamación del páncreas.

**Reacción de hipersensibilidad:** Excesiva e inadecuada reacción inmune a un alérgeno o medicamento.

**Transaminasa:** Enzima hepática. Para evaluar la función hepática se utiliza una prueba de laboratorio que mide los niveles de transaminasa.

**Transaminitis:** Presencia de niveles elevados de transaminasa.

## Referencias

- Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JCE, Rice KM, Triger DR. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996; 94: 746-752.
- Sterling RK, Lyons CD, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Carr ME et al. Percutaneous liver biopsy in adult haemophiliacs with hepatitis C virus: safety of outpatient procedure and impact of human deficiency virus coinfection on the spectrum of disease. *Haemophilia* 2007; 13: 164-171.
- Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann C, Quan S, Goedert JJ. For the Multicenter Haemophilia Cohort Study (1993). Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused haemophiliacs: effect of coinfection with human immuno-deficiency virus. *J AIDS* 1993; 6: 602-610.
- Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, Lee C. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994; 87: 555-561.
- Darby S, Ewart D, Giangrande P, Dolin PJ, Spooner RJD, Rizza CR. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; 350: 1425-1431.
- Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belaanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV-positive haemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 1254-1258.
- Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, Soriano V. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 179-183.
- Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in haemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Haemophilia Cohort Study. *Blood* 1994; 84: 1020-1023.
- Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn M, Stoll-Keller F. High hepatitis viremia and impaired antibody response in patients co-infected with HIV. *AIDS* 1995; 9: 1131-6.
- Ahmed MM, Mutimer DJ, Martin B, Elias E, Wilde JT. Hepatitis C viral load, genotype and histological severity in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 1999; 5: 49-55.
- Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000; 47: 845-851.
- Llibre JM, Garcia E, Aloy A, Valls J. Hepatitis C virus and progression of infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 182.
- Quan CM, Kraiden M, Grigoriew GA, Salit IE. Hepatitis C virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 117-119.
- Wright TL, Hollander H, Pu X, Held MJ, Lipson P, Quan S et al. Hepatitis C in HIV infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patient survival. *Hepatology* 1994; 20: 1152-1155.
- Dorrucchi M, Pezzoti P, Phillips AN, Cozzi L, Rezza G. Coinfection of hepatitis C virus with immunodeficiency virus and progression to AIDS. *J Infect Dis* 1995; 172: 1254-1258.

16. Macias J, Pineda JA, Leal M, Abad MA, Garcia-Pesquera F, Delgado J, Gallardo JA, Sánchez-Quijano A, Lissen E. Influence of hepatitis C virus infection on the mortality of antiretroviral treated patients with HIV disease. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1998; 17:167-170.
17. Haydon GH, Flegg PJ, Blair CS, Brettle RP, Burns SM, Hayes PC. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. *Eur J Gastro Hepatol* 1998; 10: 485-489.
18. Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV Atlanta VA (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 150-154.
19. Piroth L, Duong M, Quantin C, Abrahamowicz M, Michadiere R, Aho LS et al. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS* 1998; 12: 381-388.
20. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, 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.
21. Wilde JT, Collins P, Sabin C, Lee CA. Relationship between hepatitis C viraemia and CD4 cell count recovery in HIV positive haemophilia patients on highly active antiretroviral therapy. *Haemophilia* 2002; 8: 534.
22. Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis C virus genotype and human immuno-deficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997; 175: 164-168.
23. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288: 199-206.
24. Graham CS, Koziel MJ. Why should hepatitis C affect immune reconstitution in HIV-1-infected patients? *Lancet* 2000; 356 : 1865-1866.
25. Zylberberg H, Chaise ML, Rubian C, Rouzioux C, Aulong B, Brechot C, Viard JP, Pol S. Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in co-infected subjects. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1104-1106.
26. Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U. Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load but does not alter hepatitis C virus (HCV) serum levels in HIV-HCV-co-infected haemophiliacs. *AIDS* 1998; 12: 829-830.
27. Ragni MV, Bontempo FA. Increase in hepatitis C virus load in hemophiliacs during treatment with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 180: 2027-1029.
28. John M, Flexman J, French M. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998; 12: 2289-2293.
29. Rutschmann O, Negro F, Hirschel B, Hadengue A, Anwar D, Perrin L. Impact of antiretroviral treatment with HIV protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients co-infected with HIV. *J Infect Dis* 1998; 177: 783-785.
30. Vento S, Garofano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, Concia E. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV co-infected patients on antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1998; 12: 116-117.
31. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C et al. Hepatotoxicity of antiviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007; 196: 670-676.
32. Powderly W. Long-term exposure to lifelong therapies. *J AIDS* 2002; 29: S28-S40.
33. Makris M, Baglin T, Dusheiko G, Giangrande PLF, Lee CA, Ludlam CA et al. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7: 339-345.

34. Theodore D, Fried MW, Kleiner DE, Kroner BL, Goedert JJ, Eyster ME et al. Liver biopsy in patients with inherited disorders of coagulation and chronic hepatitis C. *Haemophilia* 2004; 10: 413-421.
35. Aledort LM, Levine PH, Hilgartnet M, Blatt P, Spero JA, Goldberg LD et al. A study of liver biopsies and liver disease amongst haemophiliacs. *Blood* 1985; 66: 367-372.
36. Ahmed MM, Mutimer DJ, Elias E, Linin J, Garrido M, Hubscher S, Jarvis L, Simmonds P, Wilde JT. A combined management protocol for patients with coagulation disorders infected with hepatitis C virus. *Br J Haematol* 1996; 95: 383-388.
37. Saab S, Cho D, Quon DV, Ibrahim AB, Dong P, Marder V and Logan L. Same day outpatient transjugular liver biopsies in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 727-731.
38. Maida I, Soriano V, Barreiro P, Rivas P, Labarga P, Nunez M. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfecting patients with persistently normal transaminases. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 801-804.
39. Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver disease in patients with hepatitis C infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075.
40. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet M-C, Konate A, Gallois Y, Ternisien C, Chevailler A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373-1381.
41. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, Moore RE, Afdhal NH. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005; 43: 78-84.
42. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan®): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408.
43. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV coinfection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16: 813-828.
44. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marinos G, Goncales F et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
45. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: results of a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
46. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia : a review of the literature. *Haemophilia* 2006; 12: 473-478.
47. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE et al. AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peg-interferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-459.
48. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A et al. APRICOT Study Group. Peg-interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-450.
49. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A et al. ANRSHCO2 RIBAVIC Study team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for hepatitis C in HIV infected patients : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-2848.

50. Posthouwer D, Fischer K, De Heusden N, Mauser-Bunschoten EP. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in patients with congenital bleeding disorders : a single-centre experience. *Haemophilia* 2007; 13: 98-103.
51. Shire NJ, Horn PS, Rouster SD, Stanford S, Eyster ME, Sherman KE. Multicenter Hemophilia Cohort HCV Study Group. HCV kinetics, quasispecies and clearance in treated HCV-infected and HCV/HIV-1 coinfecting patients with hemophilia. *Hepatology* 2006; 44: 1146-1157.
52. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Estaban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1121-1137.
53. Poynard T, Moussalli J, Ratzu V, Regimbeau C, Opolon P. Effect of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Liv Dis* 1999; 3: 869-881.
54. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Gonzalez J, Castro A, Castilla J et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 585-591.
55. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z for the ALGOVIRC Projects Group. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000; 31: 211-218.
56. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
57. Pawlotsky J-M, Chevaliez S, McHutchinson JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007; 132: 1979-1998.
58. Soriano V, Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 539-546.
59. Jimenez-Nacher I, Soriano V. Interactions of antiretroviral drugs. *AIDS Rev* 2000; 1: 116-123.
60. Poles M, Dieterich D. Hepatitis C/HIV coinfection: clinical management issues. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 154-161.
61. Afdhjal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Schiffman ML, Sulkowski ME et al. Proactive Study Group. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients : a prospective, double-blind, randomised controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1302-1311.
62. Landau A, Batisse D, Piketty C, Jian R, Kazatchkine M. Lack of interference between ribavirin and nucleoside analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 1857-1858.
63. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280-81.
64. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 347: 1287-1288.
65. Gow PJ, Pillay D, Mutimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. *Transplantation* 2001; 72: 177-181.
66. Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut* 1998; 42: 744-749.
67. Wilde JT, Teixeira P, Bramhall SR, Gunson B, Mutimer D, Mirza DF. Liver transplantation in haemophilia. *Br J Haematol* 2002; 117: 952-956.