

# Peginterferón alfa-2b y Ribavirina en pacientes coinfectados VIH-VHC: eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual

*Peginterferon alfa-2b and ribavirin in HIV-HCV co-infected patients: efficacy and safety in routine clinical practice*

Laura Castelo Corral, Soledad López Calvo, Ángeles Castro Iglesias, Pilar Vázquez Rodríguez, Laura Bello Rodríguez, José Domingo Pedreira Andrade

Medicina Interna B, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), España

## Resumen

**OBJETIVO:** Determinar en la práctica clínica habitual, la eficacia y seguridad del tratamiento con peginterferón (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) en pacientes coinfectados VHC-VIH, en términos de respuesta viral sostenida (RVS) y suspensión precoz por efectos adversos.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Análisis retrospectivo de todos los pacientes coinfectados que iniciaron tratamiento con PEG-IFN  $\alpha$ -2b y RBV entre Noviembre/2002 y Abril/2007 en una consulta monográfica de VIH.

**RESULTADOS:** Fueron incluidos 45 pacientes (73% varones; edad media:  $39,8 \pm 4,7$  años). La mediana de CD4 fue 593 cel/ $\mu$ l. El 62,3% recibían TARGA. Los genotipos del VHC más frecuentes fueron el 1 (48,9%) y el 3 (33,3%). El 85,4% tenían RNA-VHC  $\geq 5,7 \log_{10}$  copias/ml. La tasa de RVS, por intención de tratar, fue de 22,2% (10/45). La RVS fue significativamente mayor en 2 grupos: pacientes con genotipo 3 del VHC (OR 7,  $p$  0,021) y pacientes sin TARGA (OR 0,18,  $p$  0,045). La toxicidad obligó a reducir la dosis de los fármacos en el 22,2% y a la suspensión precoz del tratamiento en el 13,3%. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Aunque el TARGA tuvo que ser suspendido en 6 pacientes y el recuento de CD4 cayó una media de 293 células/ $\mu$ l, no hubo infecciones oportunistas.

**CONCLUSIONES:** En nuestra experiencia clínica, la tasa de RVS con PEG-IFN y RBV en pacientes coinfectados fue baja, a pesar de que el tratamiento fue aceptablemente tolerado, siendo la tasa de abandonos por toxicidad similar a otras series.

**Palabras clave:** VHC; VIH; peginterferón; ribavirina; práctica clínica.

## Abstract

**OBJECTIVE:** To determine, in routine clinical practice, the efficacy and safety of peginterferon (PEG-IFN) plus ribavirin (RBV) in HCV-HIV co-infected patients in terms of sustained virologic response (SVR) and early discontinuation due to adverse effects.

**MATERIAL AND METHOD:** Retrospective study with inclusion of all co-infected patients who started treatment with PEG-IFN  $\alpha$ -2b and RBV between November/2002 and April/2007 in a specific hospital outpatient clinics.

**RESULTS:** Forty-five patients were included (73% men; mean age:  $39,8 \pm 4,7$  years). The median CD4 cell count was 593/mm<sup>3</sup> and 62,3% were receiving HAART. The most common HCV genotypes were 1 (48,9%) and 3 (33,3%). HCV-RNA was  $\geq 5,7 \log_{10}$  copies/ml in 85,4%. The SVR rate, in intention-to-treat analysis, was 22,2% (10/45). The SVR was significantly higher in two groups: patients with HCV genotype 3 (OR 7,  $p$  0,021) and patients without HAART (OR 0,18,  $p$  0,045). The toxicity leading to reduction of dose of drugs occurred in 22,2% and to discontinuation treatment occurred in 13,3%. There were no treatment-related deaths. Although HAART was discontinued in 6 patients and the absolute CD4 cell count fell by 293 CD4 cells/mm<sup>3</sup>, there were no opportunistic infections.

**CONCLUSIONS:** In our clinical experience, SVR rate with PEG-IFN plus RBV in co-infected patients was low, even though, tolerance to treatment was acceptable with a rate of discontinuations due to toxicity similar to other series.

**Keywords:** HCV; HIV; peginterferon; ribavirin; clinical practice.

## Introducción

Aproximadamente 30% de los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en USA y Europa están también infectados por el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>1,2</sup>, siendo las tasas de seroprevalencia elevadas (50-90%) para los usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP)<sup>3</sup>. En España, datos del centro Nacional de Epidemiología, muestran un descenso en la prevalencia de coinfectados, que ha pasado de un 73,8% en 1997 a un 19,8% en 2006<sup>4</sup>, paralelo al descenso en el consumo de drogas por vía parenteral<sup>4</sup>.

Con la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA), se ha producido un incremento drástico de

la supervivencia en pacientes VIH que ha conducido a un aumento de la morbimortalidad relacionada con la hepatopatía en pacientes coinfectados VIH-VHC<sup>5</sup>. Así, por ejemplo, un gran centro de referencia del área de Madrid publicó en 2009 que las complicaciones hepáticas eran responsables del 8,7% de todos los ingresos y un tercio de las muertes hospitalarias en sus pacientes VIH<sup>6</sup>.

Comparados con los mono infectados VHC, estos pacientes tienen tasas de progresión a fibrosis y cirrosis más altas y mayor riesgo de hepatopatía descompensada, hepatocarcinoma a edades precoces y mortalidad relacionada<sup>1,7</sup>. Por

otra parte, la hepatitis crónica viral incrementa el riesgo de hepatotoxicidad de la terapia antirretroviral<sup>8,9</sup>. Por tanto, disponer de un tratamiento efectivo y seguro para la hepatitis C en estos pacientes es fundamental para prolongar su supervivencia y mejorar su calidad de vida.

En el 2004, se publicaron cuatro grandes estudios randomizados (APRICOT<sup>10</sup>, RIBAVIC<sup>11</sup>, ACTG<sup>12</sup>, Barcelona<sup>13</sup>) que fueron la base para las recomendaciones actuales de tratamiento. Utilizaron tratamiento combinado con interferones en formulaciones pegiladas (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) durante 48 semanas con independencia del genotipo. Se emplearon dosis bajas de RBV, de 800 mgr/día, por temor a una mayor incidencia de anemia hemolítica secundaria y de interacciones con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). Las tasas de RVS alcanzadas (27-44%) fueron más bajas que en pacientes VIH negativo (54-63%)<sup>7</sup>, aunque la incidencia de eventos adversos y suspensión precoz del tratamiento por toxicidad fue similar a los mono infectados. No obstante, éstos son estudios controlados que podrían no reflejar lo que ocurre en la práctica real. En este sentido son pocos los trabajos en la literatura hasta el momento<sup>14,15</sup>.

Nuestro objetivo es determinar cuál es, en la práctica clínica habitual, la efectividad y seguridad del tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV en pacientes con hepatitis crónica C e infección por VIH.

## Material y método

Realizamos un análisis retrospectivo en el que incluimos a todos los pacientes coinfectados VIH-VHC tratados con PEG-IFN  $\alpha$ -2b y RBV en la consulta monográfica de VIH del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), un hospital terciario que abarca una área sanitaria de más de 500000 habitantes. Estos pacientes iniciaron el tratamiento entre Noviembre de 2002 y Abril de 2007.

Todos los pacientes recibieron Peg-Intron (PEG-IFN  $\alpha$ -2b) a dosis de 1.5  $\mu$ g/kg de peso a la semana vía subcutánea y Rebetol (RBV) a dosis de 800 mgr al día ó dosis ajustada al peso (800 mgr si < 65 kgr, 1000 mgr si 65-85 kgr, 1200 mgr si 85-105 kgr y 1400 mgr si > 105 kgr), repartida en dos tomas. Para los genotipos 1 y 4, la intención fue tratar durante 48 semanas y para los genotipos 2 y 3, durante 24 semanas. La biopsia hepática se realizó a criterio del clínico, y se utilizó el METAVIR score para clasificar el grado de fibrosis. Alternativamente a la biopsia, como predictor de fibrosis hepática, calculamos para cada paciente, el índice APRI previo al inicio del tratamiento ( $APRI = [(GOT\ UI/l) / \text{límite superior de la normalidad}] / \text{plaquetas} \times 10^9/l] \times 100$ ).

Se realizó determinación del ARN del VHC mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en el momento basal, a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento y en

el sexto mes tras completar el mismo. El límite de detección fue de 500 copias/ml. En todos los casos, si en la semana 12 de tratamiento, el ARN-VHC no había caído al menos 2  $\log_{10}$  respecto al valor basal, se suspendía el tratamiento y se consideraba al paciente no respondedor (NR). En caso contrario, se consideraba que había alcanzado la respuesta virológica precoz (RVP) y se continuaba el tratamiento. En la semana 24, en el caso de genotipos 1 y 4, si el ARN-VHC continuaba siendo positivo, con independencia del nivel, se suspendía el tratamiento y el paciente se consideraba no respondedor (NR). Si el ARN-VHC era negativo se continuaba el tratamiento hasta completar las 48 semanas. Si a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento, el ARN-VHC era negativo, se consideraba una respuesta virológica sostenida (RVS) y un paciente curado. Si era positivo, se trataba de una respuesta con recaída (RR) y el paciente no estaba curado.

Se recogieron edad, sexo, comorbilidad previa, variables relacionadas con el VIH (año de diagnóstico, mecanismo de transmisión, categoría, TARGA, y recuento de CD4 y RNA del VIH basales, en las semanas 12, 24 y 48 y a los 6 meses postratamiento (el límite de detección para el ARN-VIH fue de 400 copias/ml)), variables relacionadas con la infección por VHC (genotipo, METAVIR score, Child-Pugh, alfafetoproteína basal, ARN-VHC (basal, a las 12, 24 y 48 semanas y 6 meses postratamiento) e intento previo de tratamiento de la hepatitis), antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHB<sub>s</sub>), peso basal, valores seriados (basal, semanas 4, 12, 24 y 48, y sexto mes postratamiento) de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, GOT, GPT, GGT, LDH, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, creatinina, albúmina y TSH (de las 3 series hematológicas, también se recogió el valor más bajo registrado durante el curso del tratamiento), dosis de PEG-IFN  $\alpha$ -2b y RBV, y variables relacionadas con la toxicidad (muertes, efectos adversos más frecuentes y su grado de severidad según la escala de la OMS, y suspensión precoz del tratamiento o reducción de dosis por efectos adversos). Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS versión 17,0. Se fijó el nivel de significación en 0,05. Realizamos un estudio descriptivo de las variables analizadas mediante el porcentaje para las cualitativas y la media o mediana, desviación típica y rango para las cuantitativas. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de la ji cuadrado ( $\chi^2$ ) o test exacto de Fisher, y para las variables continuas se utilizaron las pruebas de comparación de medias (U de Mann-Whitney, W de Wilcoxon).

## Resultados

### Características basales de los pacientes

Fueron incluidos 45 pacientes de los que completaron el tratamiento veintiuno. En la tabla 1 se resumen las características pretratamiento de la muestra.

Tabla 1. Características basales de la muestra

Características basales (n: 45)	Nº. (%)	Características basales (n:45)	Nº. (%)
Edad media ( $\pm$ SD)	39,8 $\pm$ 4,7	Genotipos <sup>d</sup>	
Varones	33 (73,3%)	G1	22 (48,9%)
Peso medio ( $\pm$ SD)	69,7 $\pm$ 13,2	G2	1 (2,2%)
Comorbilidad	7 (28,3%)	G3	15 (33,3%)
AghBs positivo <sup>a</sup>	6 (13,6%)	G4	6 (13,3%)
Vías de transmisión		ARN-VHC alto <sup>e</sup>	31 (85,4%)
UDVP <sup>b</sup>	39 (86,7%)	Cirrosis	5 (11,1%)
Hemofilia	5 (11,1%)	Biopsia hepática	11 (24,4%)
Desconocida/otros	1 (2,2%)	APRI	
Categoría clínica VIH:		> 2	12 (26,7%)
A	21 (47,7%)	>1.5	20 (44,4%)
B	9 (20,5%)	$\leq$ 1	16 (35,6%)
C	14 (31,8%)	$\leq$ 0.5	10 (22,2%)
CD4 basal:		GPT > 3x LSN <sup>f</sup>	15 (34,9%)
Mediana	593	Naive	42 (93,3%)
200-350 cel/cc	8 (18,2%)	Dosis de RBV:	
< 200 cel/cc	0 (0%)	800 mg/día	34 (75,6%)
TARGA <sup>c</sup> :		1000 mg/día	11 (24,4%)
No	14 (31,1%)	1200 mg/día	0 (0%)
2 ITIAN +1 ITINAN	17 (37,8%)	1400 mg/día	0 (0%)
2 ITIAN + 1 IP	7 (15,6%)	Hb <sup>g</sup> basal media ( $\pm$ SD)	14,6 $\pm$ 1,33
3 ITIAN	4 (8,9%)		
otros/desconocido	3 (6,7%)		

<sup>a</sup>AghBs: antígeno de superficie del VHB. <sup>b</sup>UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral. <sup>c</sup>ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de la proteasa. <sup>d</sup>G1: genotipo 1. G2: genotipo 2. G3: genotipo 3. G4: genotipo 4. <sup>e</sup>ARN-VHC alto:  $\geq$  5,7 log<sub>10</sub> (500000 copias/ml). <sup>f</sup>LSN: límite superior de la normalidad. <sup>g</sup>Hb: hemoglobina.

Entre los pacientes con comorbilidad previa, las patologías más frecuentes fueron la broncopatía en un 8,7% (n 4) del total (EPOC: 2, bronquiectasias: 1, asma bronquial: 1) y la diabetes y/o dislipemia (n 3) en un 6,5% de pacientes.

El tiempo medio desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el inicio del tratamiento anti-VHC fue de 12  $\pm$  4 años. No hubo ningún caso con CD4 < 200 células/ $\mu$ l. El ARN-VIH basal fue indetectable en el 65,9% de los casos (n 29); entre los restantes (n 15), la mediana fue de 9950 copias/ml.

Cinco pacientes (11,1%) tenían hepatopatía en fase de cirrosis Child-Pugh A. La biopsia hepática sólo se realizó en 11 pacientes (24,4%); el 45,5% de los estudios histológicos fueron F0-F1 y el 64,6% restante, F2-F3 del METAVIR score. En 34 pacientes (75,6%) se utilizó la dosis de RBV de 800 mgr/día, ajustada al peso en 18 de ellos (52,9%).

### Marcadores relacionados con la infección por VIH

A lo largo del tratamiento, la mediana del valor absoluto de CD4 disminuyó, alcanzando su valor más bajo en el sexto mes de tratamiento (n 27, 293 células/ $\mu$ l). Posteriormente, se produjo una progresiva recuperación, alcanzando valores

próximos a los basales 6 meses después de haber finalizado el tratamiento (n 17, 542 células/ $\mu$ l).

Entre los 21 pacientes que completaron el tratamiento, la reducción media de CD4 fue de 293 células/ $\mu$ l. En el seguimiento, sólo 4 pacientes (9,3%) alcanzaron cifras de CD4 < 200 células/ $\mu$ l. Ningún paciente desarrolló infecciones oportunistas.

En la semana 12, el 46,2% de los pacientes que tenían ARN-VIH basal detectable habían negativizado su carga viral y sólo 1 paciente de los que tenía carga basal indetectable, había positivizado su carga viral.

En ningún caso fue preciso introducir o modificar la TARGA por evolución desfavorable de la infección VIH a lo largo del tratamiento. No obstante, fue preciso suspenderla en 6 pacientes (18,8%) por anomalías de laboratorio (en 1 caso por elevación de las transaminasas y en los restantes por anemia).

### Respuesta virológica

En el análisis por intención de tratar, de los 45 pacientes, diez (22,2%) alcanzaron la respuesta virológica sostenida (RVS)

Tabla 2. Respuestas virológicas en el análisis por intención de tratar y por tratados

Respuesta virológica	Intención de tratar	Pacientes tratados
RFT	16/45 (35,5%)	16/38 (42,1%)
RR	6/45 (13,3%)	6/38 (15,8%)
RVS	10/45 (22,2%)	10/38 (26,3%)
NR	22/45 (48,9%)	22/38 (57,9%)

RFT: Respuesta fin de tratamiento. RR: Respuesta con recaída. RVS: Respuesta virológica sostenida. NR: No respondedor.

(Tabla 2). De los 35 restantes, 6 (13,3%) obtuvieron respuesta al final del tratamiento (RFT) aunque con recurrencia posterior (RR) y 22 (48,9%) no consiguieron respuesta (NR). En los otros 7 pacientes (15,6%) no fue valorable el tipo de respuesta porque en 6 (13,3%) se suspendió el tratamiento precozmente por toxicidad y en 1 se perdió el seguimiento (2,2%).

La respuesta virológica insuficiente fue la causa más frecuente para la interrupción prematura del tratamiento (n 17; 37,8%).

Realizamos un análisis univariado, en el que estudiamos las tasa de respuesta en forma de RVS según diferentes variables que se han reportado como predictores de la respuesta virológica<sup>1-3,7,10-13,16-20</sup> (Tabla 3).

No hubo diferencias significativas en la respuesta virológica en función del sexo, edad, vía de transmisión, categoría clínica del VIH, ARN-VIH y CD4 basales, ARN-VHC basal, coinfección por el VHB, niveles de GPT y alfafetoproteína basales, reducción de dosis de RBV/IFN durante el tratamiento, grado de fibrosis, índice APRI o descenso de hemoglobina.

Aunque tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, observamos que no se consiguió la RVS en ninguno de los pacientes con cirrosis y ninguno de los pacientes retratados.

Codificando la muestra en función del peso en dos grupos:  $\leq 75$  kgr y  $> 75$  kgr, encontramos que los pacientes que pesaban más tenían mayor tasa de RVS (50% vs 13,6%), aproximándose esta diferencia a la significación estadística ( $p:0,072$ ). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes con dosis de RBV ajustada al peso ( $p: 0,665$ ).

Sí hubo diferencias significativas en la respuesta entre los pacientes que tomaban TARGA y los que no, y en función del genotipo del VHC.

La tasa de RVS entre los pacientes sin TARGA, fue del 50% (6/12) y entre los pacientes con tratamiento antirretroviral, de un 15,4% (4/26) siendo la  $p: 0,045$  (OR: 0,18, IC: 0,04-0,86).

En cuanto al genotipo del VHC, 7 de los 10 pacientes (70%) que alcanzaron la RVS eran genotipo 3 y los 3 restantes

Figura 1. Tasas de RVS por intención de tratar y por pacientes tratados para el total de la muestra y por genotipo.

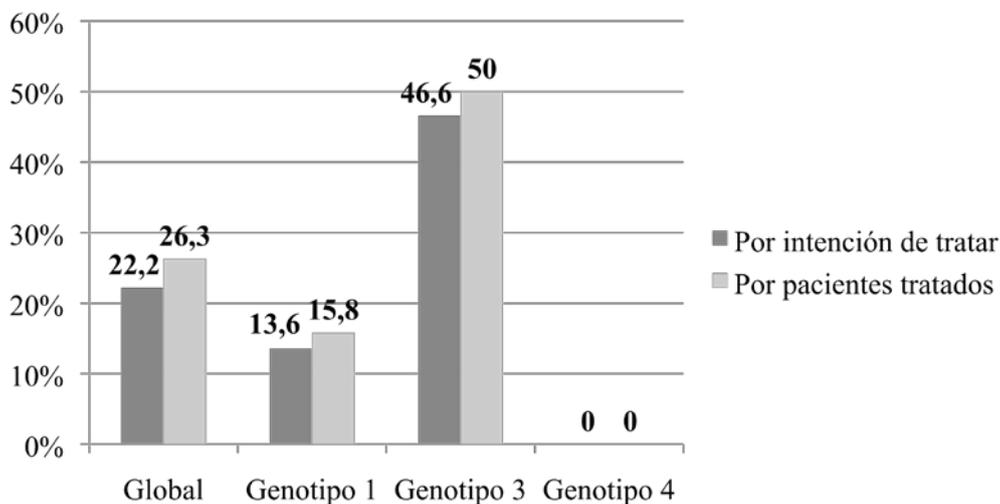
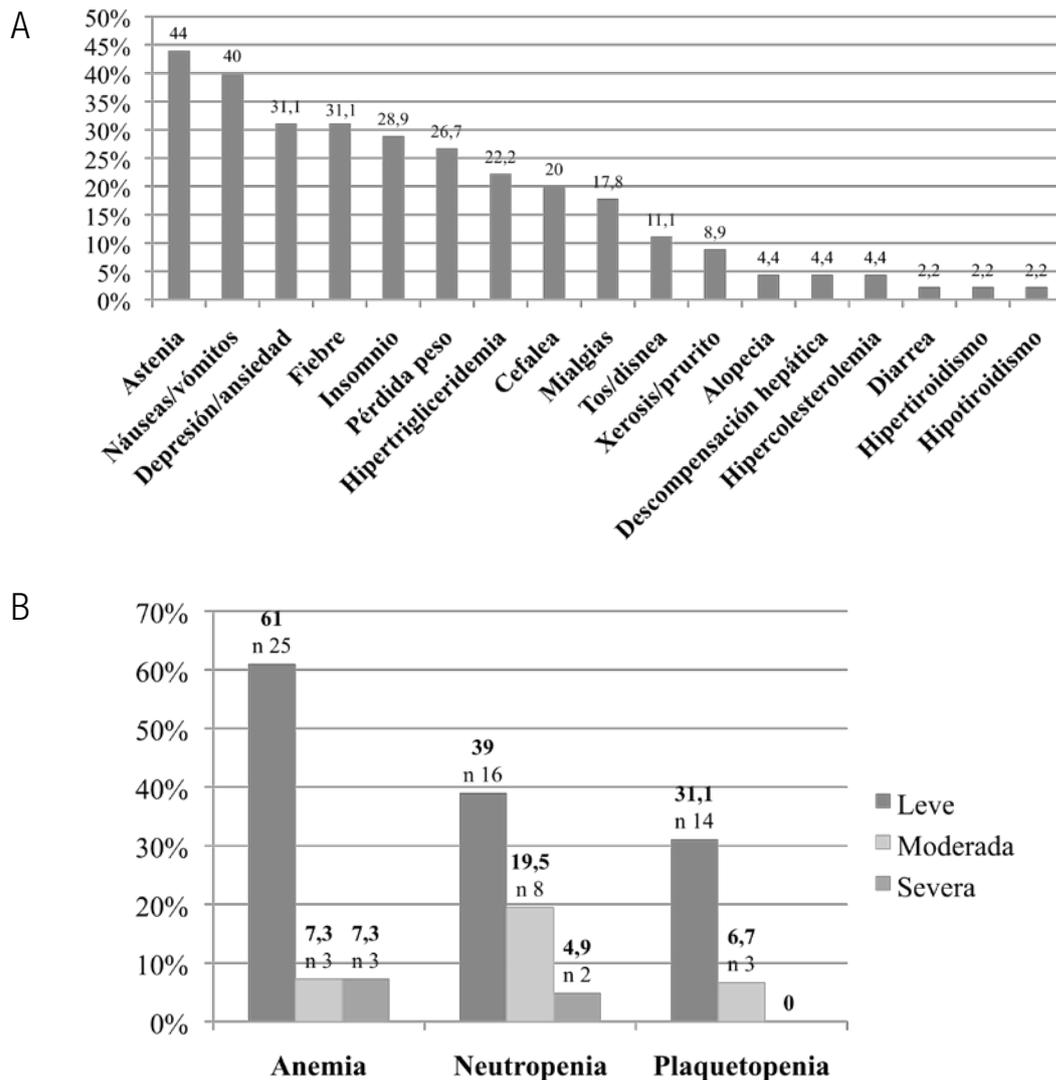


Tabla 3. Predictores de respuesta virológica para la terapia anti-VHC

Análisis univariado				
Parámetro	Valores	No.	RVS (n = 10)	p
Sexo	Hombre	28	8 (28,6%)	n.s.
	Mujer	10	2 (20%)	
Edad	≤ 40 años	21	5 (31,3%)	n.s.
	> 40 años	24	5 (22,7%)	
Peso	≤ 75 kg	22	3 (13,6%)	0,072
	> 75 kg	10	5 (50%)	
Vía de transmisión	UDVP	34	9 (26,5%)	n.s.
	Hemofilia, desconocido/ otros	5	2 (40%)	
Categoría clínica VIH	SIDA (categoría C)	11	2 (18,2%)	n.s.
	No SIDA	27	9 (32,1%)	
ARN-VIH basal	Indetectable (< 400 copias/ml)	25	6 (24%)	n.s.
	Detectable (≥ 400 copias/ml)	12	4 (33,3%)	
CD4 basal	≤ 350 cél/ml	6	2 (33,3%)	n.s.
	> 350 cél/ml	31	8 (25,8%)	
TARGA	Sí	26	4 (15,4%)	0,045
	No	12	6 (50%)	
Genotipo VHC	Genotipo1-4	24	3 (12,5%)	0,021
	Genotipo 3	14	7 (50%)	
ARN-VHC basal	Alta (≥ 500000 copias/ml)	30	8 (26,7%)	n.s.
	Baja (< 500000 copias/ml)	5	2 (40%)	
Cirrosis	Sí	3	0 (0%)	n.s.
	No	35	10 (28,6%)	
Coinfección VHB	AgHBs negativo	32	9 (28,1%)	n.s.
	AgHBs positivo	5	1 (20%)	
GPT	≤ 3xLSN	23	4 (17,4%)	n.s.
	> 3x LSN	13	6 (46,2%)	
Alfafetoproteína basal	< 5ng/ml	10	4 (40%)	n.s.
	≥ 5 ng/ml	12	2 (16,7%)	
Retratamiento	Naive	36	10 (27,8%)	n.s.
	IFN	2	0 (0%)	
Reducción dosis RBV y/o IFN	No	29	8 (27,6%)	n.s.
	Sí	9	2 (22,2%)	
APRI	≤ 0.5	8	1 (12,5%)	n.s.
	> 1.5	16	6 (37,5%)	
	≤ 1	13	2 (15,4%)	n.s.
	>2	9	2 (22,2%)	
METAVIR	F0-F1	5	1 (20%)	n.s.
	F2-F3	4	0 (0%)	
Máximo descenso de Hb	≤ 3.5 mg/dl	20	6 (30%)	n.s.
	> 3.5 mg/dl	15	4 (26,7%)	

\*Hb: Hemoglobina; ° n.s.: no significativo estadísticamente.

Figura 2. Toxicidad por tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV en coinfectados VIH-VHC: A. Eventos adversos más frecuentes. B: Toxicidad hematológica.



<sup>a</sup>Anemia (hemoglobina < 13 mg/dl): Leve 10-12,9 mg/dl; Moderada 8,5- 9,9 mg/dl; Severa < 8,5 mg/dl.

<sup>b</sup>Neutropenia (neutrófilos < 1500/l): Leve 750- 1499/l; Moderada 500-749/l; Severa < 500/l.

<sup>c</sup>Plaquetopenia (plaquetas < 130000/l): Leve 50000- 129999/l; Moderada 25000 -49999/l; Severa < 25000/l.

(30%) eran genotipo 1. Agrupamos los genotipos 1 y 4 frente a los genotipos 2 y 3 porque clásicamente se les ha atribuido un comportamiento similar. El único paciente con genotipo 2 suspendió el tratamiento precozmente por anemia. La tasa de RVS fue del 50% para el genotipo 3 frente a un 12,5% en los genotipos 1/4 con una  $p$ : 0,021 (OR:7, IC: 1,4-34,7) (Figura 1).

Aunque en el total de la muestra no encontramos diferencias en la respuesta entre pacientes con carga viral basal del VHC alta o baja, cuando realizamos el análisis para cada genotipo por separado, encontramos diferencias entre los pacientes con genotipo 1. De éstos, consiguieron la RVS 1 de 15 pacientes con ARN-VHC basal  $\geq 5,7 \log_{10}$  (6,7%) y 2 de 3 pacientes con ARN-VHC < 5,7  $\log_{10}$  (66,7%) siendo la  $p$  de 0,056.

## Toxicidad

Aunque sólo en 4 casos no se registraron efectos adversos, la mayor parte de los pacientes desarrolló toxicidad de grado leve (48,9%, n 22). Un 24,4% (n 11) sufrieron eventos adversos moderados, un 15,6% (n 7) graves y sólo un paciente (2,2%) tuvo toxicidad potencialmente mortal. No hubo ninguna muerte en relación con el tratamiento.

La toxicidad condujo a la suspensión del tratamiento en 6 casos; en 5 pacientes (11,1%) por efectos adversos (2 casos de cirrosis descompensada, 1 de hipertiroidismo, 1 trastorno depresivo y 1 síndrome general severo) y en 1 paciente (2,2%) por anomalías de laboratorio (anemia sintomática). En 22,2% de los pacientes (n 10) fue preciso disminuir la dosis de IFN o RBV a lo largo del tratamiento debido, en la mayor parte de los casos, a anomalías de laboratorio (n 9, 20% del total).

Los eventos adversos más frecuentes fueron la astenia (44,4%), las náuseas y vómitos (40%), la depresión y ansiedad (31,1%), la fiebre (31,1%), el insomnio (28,9%) y la pérdida de peso (26,7%) (Figura 2). No hubo ningún caso de intento autolítico, acidosis láctica ni debut de enfermedades autoinmunes.

Aunque las citopenias fueron frecuentes, en la mayoría de los pacientes éstas fueron de grado leve (Figura 2). La más frecuente fue la anemia que se presentó en el 75,6 % de los pacientes.

La reducción media de la Hb a lo largo del tratamiento fue de 3,15 mgr/dl. Previo al inicio del tratamiento, 4 pacientes tenían anemia leve. De éstos, 1 desarrolló anemia moderada y los otros 3 se mantuvieron con cifras de Hb  $\geq$  10 mgr/dl.

De los 11 pacientes que estaban a tratamiento con AZT, 2 tenían anemia leve basalmente que no empeoró durante el tratamiento. A lo largo de éste, todos los demás desarrollaron anemia; siete (63,6%) tuvieron anemia leve, 1 paciente tuvo anemia moderada (9,1%) y uno (9,1%) severa. Aunque la frecuencia de anemia fue mayor entre los pacientes que tomaban AZT que entre los que no (81,8% vs 62,5%), esta diferencia no fue significativa.

En el análisis univariado, tampoco hubo diferencias entre los pacientes con dosis de RBV de 800 mgr/día (no anemia/anemia leve: 26/30 (86,7%); anemia moderada/severa: 4/30 (13,3%)) y los de 1000 mgr/día (no anemia/anemia leve: 9/11 (81,8%); anemia moderada/severa: 2/11 (18,2%)).

Basalmente, 4 pacientes tenían neutropenia leve. Dos de éstos se mantuvieron dentro del rango de neutropenia leve aunque el recuento de neutrófilos cayó significativamente, por lo que fueron incluidos en el 39% de casos que desarrollaron neutropenia leve. Los otros 2 desarrollaron neutropenia moderada e incluidos en el 19,5% de casos de neutropenia moderada.

En relación con la plaquetopenia, señalar que basalmente 14 pacientes (31,1%) tenían plaquetopenia leve. Ésta empeoró significativamente con el tratamiento en sólo 3 casos. Éstos tres representan el 6,7% de casos de plaquetopenia moderada registrados.

## Discusión

En Abril del pasado año, la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) publicó las nuevas guías para el tratamiento de la hepatitis C<sup>21</sup>. Continúa existiendo controversia en cuanto a qué pacientes coinfectados VIH-VHC deberían ser tratados. El mayor riesgo de hepatotoxicidad de la terapia antirretroviral en pacientes hepatópatas<sup>8,9</sup> y la más rápida progresión a cirrosis en infectados por el VIH<sup>1,7</sup>, deben ser sopesados contra las más bajas tasas de RVS (27-44%)<sup>10-13,22,23</sup> y la preocupación adicional por la seguridad del tratamiento anti-VHC en estos pacientes. Si bien, la terapia combinada con PEG-IFN y RBV parece relativamente segura.

Aunque en el estudio de Carrat et al.<sup>11</sup>, el tratamiento tuvo que ser suspendido por toxicidad en el 38% de los pacientes, el APRICOT<sup>10</sup>, el ACTG<sup>12</sup> y el estudio de Barcelona<sup>13</sup> describieron tasas de suspensión precoz por eventos adversos del 10-12%, similares a las observadas en mono infectados<sup>24</sup>.

No obstante, éstos son ensayos randomizados y controlados, realizados en pacientes seleccionados, y que por tanto, podrían no reflejar lo que ocurre en la práctica habitual.

Son pocos los estudios realizados en la práctica clínica; nosotros hemos identificado únicamente dos tras una revisión de la literatura en Medline<sup>14,15</sup>. Seydi et al.<sup>15</sup> y Rigui et al.<sup>14</sup> realizaron estudios retrospectivos con series cortas de pacientes, 43 y 32 respectivamente, tratados con PEG-IFN y RBV ajustada al peso, durante 48 semanas, los genotipos 1 y 4, y durante 24 semanas, los genotipos 2 y 3. Obtuvieron tasas de RVS del 34% y 30% respectivamente, similares a las recogidas en la literatura. En cuanto a la suspensión del tratamiento por toxicidad, Seydi et al.<sup>15</sup> obtuvo tasas del 12%, mientras que en el estudio de Rigui et al.<sup>14</sup> el porcentaje fue mayor, del 28%, a lo que se sumó un 25,6% de suspensiones por intolerancia subjetiva al tratamiento.

En nuestra serie, la más larga de las tres, obtuvimos una tasa de RVS por intención de tratar del 22,2%, con un 13,3% de abandonos terapéuticos de forma precoz por toxicidad.

Nuestra respuesta virológica fue inferior a la de las dos series arriba mencionadas<sup>14,15</sup> e inferior, aunque más próxima, a las publicadas por la mayor parte de los principales estudios randomizados ( $\approx$ 27%)<sup>11,12,22</sup>. Puesto que nuestro porcentaje de abandonos por efectos secundarios fue similar a los arriba descritos, cabría pensar que la toxicidad no sea la causa de estas diferencias. Tampoco encontramos diferencias en las características basales de la muestra que las justifiquen aunque sí cabe mencionar algunas diferencias en las pautas de tratamiento.

Mientras que en las series de Seydi et al.<sup>15</sup> y Righi et al.<sup>14</sup> todos los pacientes fueron tratados con dosis de RBV según el peso, parte de nuestra muestra ( $\approx$  35,5%) se trató con dosis bajas de RBV de 800 mgr/día. Por otro lado, todos los genotipos 2 y 3 fueron tratados durante 24 semanas, mientras que en los principales ensayos controlados<sup>10-12</sup>, excepto el estudio de Barcelona<sup>13</sup>, se trataron durante 48 semanas. Teniendo en cuenta los resultados del estudio PRESCO<sup>18</sup>, que mostró mayor beneficio en la respuesta virológica con dosis altas de RBV ajustadas al peso y tratamientos más prolongados, es posible que estas diferencias en la dosis de RBV y duración del tratamiento hayan influido negativamente en nuestros resultados. De hecho, la recomendación actual de la AASLD es tratar a todos los coinfectados con PEG-IFN y RBV durante 48 semanas, a las dosis recomendadas para mono infectados<sup>21</sup>. Es probable que con las nuevas pautas, hubiésemos obtenido un mayor número de curaciones.

Como está descrito en la literatura<sup>10-13</sup>, el más potente predictor de RVS fue el genotipo del VHC (OR:7,  $p$ : 0,021). La tasa de RVS fue del 50% para el genotipo 3 frente a un 12,5% en los genotipos 1 y 4. Sólo entre pacientes con genotipo 1, observamos diferencias, próximas a la significación estadística, en función de la carga viral. Para todas las demás variables que han sido reportadas como predictores de respuesta virológica, sólo obtuvimos diferencias significativas para el TARGA. Como en el estudio de Pineda et al.<sup>25</sup>, los pacientes sin tratamiento antirretroviral presentaron mayores tasas de RVS (50% vs 15.4%; OR 0,18;  $p$  0.045). Esta diferencia podría explicarse por su mejor situación inmunológica o bien, por las potenciales interacciones del TARGA con el tratamiento anti-VHC.

Nuestra tasa de abandonos por toxicidad fue similar a la de la mayoría de series, no sólo en coinfectados<sup>10,12,13</sup>, sino también en mono infectados<sup>24</sup>. Aunque el 93,2% de los pacientes presentó algún evento adverso, en la mitad de los casos éstos fueron de grado leve y no hubo casos de muerte relacionados con el tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la fiebre, los síntomas generales y los síntomas neuropsiquiátricos. La toxicidad hematológica fue frecuente, aunque en la mayoría de los casos de grado leve. La anemia fue la citopenia más frecuente.

En cuanto al VIH, señalar que aunque el TARGA tuvo que ser suspendido en 6 casos por anomalías de laboratorio, el control de la infección mejoró durante la terapia combinada, negativizándose el RNA-VIH en casi la mitad de los pacientes con carga basal detectable. Como en el APRICOT<sup>10</sup>, el descenso en el número absoluto de CD4, fue reversible y no se asoció a infecciones oportunistas.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones que son su naturaleza retrospectiva, el pequeño tamaño muestral, la falta de uniformidad en las dosis de RBV utilizadas, y el empleo de pautas de 24 semanas para genotipos 2 y 3 (en los principales estudios se utilizaron pautas de 48 semanas).

En definitiva, en nuestra experiencia clínica, el tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV en pacientes coinfectados obtuvo bajas tasas de curación, inferiores a las descritas en la literatura, a pesar de ser aceptablemente tolerado, si comparamos nuestros resultados con los principales ensayos clínicos. Es necesario un estudio prospectivo, con una muestra de mayor tamaño, en el que se utilicen dosis de RBV ajustadas al peso y pautas de tratamiento prolongadas con independencia del genotipo, siguiendo las recomendaciones actuales.

## Agradecimientos

Deseamos dar nuestro agradecimiento a los miembros del Departamento de Estadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, especialmente a Sonia Pértega Díaz, por su colaboración en la elaboración de este trabajo.

## Bibliografía

- Sulkowski MS and Benhamou Y. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2007; 14:371-386.
- Dhillon R, Rossi S, Herrine SK. Pegylated interferon 2a and 2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV infected patients. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:789-796.
- McGovern BH, Chopra S, AL Bonis, P. Epidemiology, natural history, and diagnosis of hepatitis C in the HIV-infected patient. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): up to Date; 2008 [acceso el 19 de enero de 2009]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Pérez Cachafero S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutiérrez F, Moreno A et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1467-1470.
- Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib 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.
- Núñez-Fernández C, Martín-Carbonero L, Valencia ME, Aguilera J, García-Samaniego J, Gonzalez-Lahoz J et al. Liver complications have reached a plateau as cause of hospital admission and death in HIV patients in Madrid. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:383-385.
- Bräu N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis* 2005; 25:33-51.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
- den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R et al. Hepatitis C and B virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895-2902.
- Torriani F, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-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; 351:438-450.
- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A et al. Pegylated Interferon Alfa-2b vs Standard Interferon Alfa-2b, Plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 292 : 2839-2848.
- 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-Infected Persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-459.
- Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-36.
- Righi E, Beltrame A, Bassetti M, Lindstrom V, Mazzarello G, Dentone C et al. Therapeutical aspects and outcome of HIV/HCV coinfecting patients treated with pegylated interferon plus ribavirin in an Italian cohort. *Infection* 2008; 4:358-361.
- Seydi M, Morlat P, Bonnet F, Rambeloarisoa J, Bernard N, Lacoste D et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon plus ribavirin in HIV-infected patients coinfecting with hepatitis C virus in clinical practice: a 32 cases observational follow-up. *Rev Med Interne* 2005; 26: 280-287.
- Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20:49-57.
- McGovern B, di Bisceglie A, Bonis P. Management and treatment of hepatitis C in the HIV-infected patient. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): up to Date; 2008 [acceso el 19 de enero de 2009]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:972-982.
- Núñez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, Cervantes M, Pascual A, Echevarría S et al. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfecting patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2008; 15:363-369.
- Carrat F, Bedossa P, Lunel-Fabiani F, Morand P, Pialoux G, Piroth L et al. Serum alpha-fetoprotein predicts virologic response to hepatitis C treatment in HIV coinfecting patients. *AIDS* 2008; 22: 1513-1515.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL and Seff LB. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49:1335-1374.
- Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR et al. Pegylated IFN-a2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17:1023-1028.
- Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elias MJ, Antela A, Casado JL et al. Pegylated interferon a2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 67-73.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982.
- Pineda JA, Mira JA, Gil Ide L, Varela-Bestard B, Rivero A, Merino D et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfecting patients. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1347-1354.