

Tratamientos y calidad de vida en las personas coinfectadas

Eduardo Perez Pegué, Sandra Hidalgo

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Desde la perspectiva de la coinfección, nosotros, las personas que vivimos con HIV-HCV, encontramos un inconveniente que es imprescindible comenzar a modificar: tenemos un tratamiento de base para la infección por HIV que lo proporciona el Estado y que es altamente efectivo, por lo que el HIV ha llegado a ser crónico y ha mejorado nuestra calidad de vida; pero por otro lado, nos encontramos con que los tratamientos para las hepatitis no son tomados de forma integral para el paciente con HIV, dejando los esfuerzos de los pacientes, los médicos y del mismo Estado, en un vacío sin respuesta.

En la Argentina, en la actualidad, para recibir un tratamiento por su hepatitis C, una persona coinfectada primero tiene que tener suerte para encontrar esos pocos servicios amigables que le puedan brindar la asistencia o, de lo contrario, estar en el sistema de salud privado o tener una Obra Social, aunque esto no garantiza la efectividad de la misma.

Hoy sentimos que nuestra participación en este espacio es una esperanza y confiamos en que estamos en un proceso de cambio hacia una mejor calidad de vida.

Elaboración y ejecución inmediata de un Programa Nacional de Hepatitis Virales

La urgencia en la implementación de este Programa Nacional de Hepatitis Virales (PNHV) surge de las alarmantes estadísticas que indican que el 2% de la población de nuestro país se encuentra afectada por esta enfermedad: 800.000 argentinos. Se sabe que más del 40% de las personas que viven con HIV están coinfectadas, y si sumamos los cientos de miles que son portadores del virus y no lo saben, estamos hablando de un millón de argentinos con HCV.

Esto hace que sea fundamental que la terapia al igual que todas las pruebas de diagnóstico necesarias para brindar el tratamiento estén al alcance de toda la población. Necesitamos que tanto la Salud Pública, como la Privada y las Obras Sociales nos brinden una cobertura del 100%; que se incorpore eritropo-

yetina recombinante humana y factor estimulante de colonias para las personas que vivimos con HIV-HCV, teniendo en cuenta que la respuesta al tratamiento de las personas coinfectadas es más lenta; también necesitamos medicación que tenga controles de bioequivalencia y biodisponibilidad, acceso a los tratamientos para los usuarios de drogas inyectables evaluando cada caso en particular, protocolos para personas transplantadas y no respondedores o con enfermedades recurrentes, consideración seria de trasplante hepático en personas HIV-HCV, y estudios que valoren los beneficios histológicos en el éxito o fracaso del tratamiento. Se necesita de una asistencia interdisciplinaria de todos los especialistas involucrados en cada paciente en particular.

Es absolutamente necesario contar con un PNHV que sea coordinado nacional y provincialmente por médicos hepatólogos, y esto lo decimos desde la experiencia de vivir con esta enfermedad. Nos parece que son los indicados para organizar con eficacia este programa, ya que son ellos los que conocen en profundidad la enfermedad, las necesidades básicas a solucionar en cada región, las urgencias en la atención, cuáles son las urgencias tecnológicas, recursos humanos y algo que para nosotros es fundamental: comprenden lo que necesitan las personas viviendo con una hepatitis viral.

Algunos de los puntos que consideramos debe tener este PNHV

* Información y prevención primaria y secundaria, campañas que harán tomar conciencia de la importancia de hacerse un control a la poblaciones en riesgo, capacitación para médicos en atención primaria, infectólogos y pacientes en pleno conocimiento de su enfermedad. Un ejemplo claro de desinformación es la desestimación de considerar que una persona no está infectada con HCV por tener AST y/o ALT normales. Es fundamental generar la formación de Grupos de Apoyo coordinados por personas con HCV y Organizaciones no Gubernamentales que trabajen en este tipo de atención, ya que está absolutamente comprobado que la intro-

ducción de pares en colaboración al sistema de salud mejora la calidad de vida y la adherencia.

* Atención interdisciplinaria inmediata. Evaluación previa de los riesgos de efectos secundarios durante el tratamiento y luego de éste sin esperas eternas de turnos. Nuestro tipo de patología requiere de un equipo de atención interdisciplinaria y no debe considerarse sólo nuestra enfermedad, es necesario evaluar nuestra situación social, psicológica, laboral, emocional y familiar. Somos personas que necesitamos de una variada cantidad de especialistas, psiquiatras, endocrinólogos, cardiólogos, asistentes sociales, etc, y actualmente, estas necesidades son cubiertas por nuestro infectólogo u hepatólogo. En las grandes ciudades algunos tienen un poco más de suerte, pero la realidad es que la mayoría carece del cuidado adecuado; en las ciudades pequeñas, pueblos o parajes, no se cuenta con nada aquello que se necesita para tratar una patología tan complicada como ésta, en donde cada visita al médico se hace siempre en medio de viajes muy desgastantes y costosos. Muchas veces nos encontramos con que la indicación médica no es respetada por las Obras Sociales o pre-pagas, cambios de la medicación por el motivo que sea, que buscan continuamente alterar el tratamiento, a los que se agregan los malos pronósticos de personas sin capacitación para estimular el no abandono de la terapia, la no aprobación de algunos estudios y desacuerdos en la continuación de los mismos. Todo esto hace más difícil nuestra adherencia, que se evitaría con la asistencia interdisciplinaria. Necesitamos mejorar la calidad de vida mediante la minimización de los efectos secundarios del tratamiento.

Evaluación y estadística del origen de las coinfecciones en nuestro país

Nuestro país no tiene estadísticas serias. Esto acarrea una serie de inconvenientes y en el medio estamos nosotros, las personas, quienes sólo contamos con algunas estadísticas realizadas en centros de salud, siendo éstas zonales, parciales y en muchas ocasiones, extrapoladas al contexto nacional, y lo que es peor aún, la mayoría de las veces se trabaja con estadísticas de otros países con realidades totalmente diferentes de la nuestra. Es por esto que vemos la urgente necesidad de que este PNHV haga un releva-

miento serio de la situación real general de nuestra gente en este país.

Lo aquí expuesto es una síntesis de la situación que vivimos a diario.

Cada acción realizada por el Estado o cada falta de acción, cada determinación tomada por nuestros médicos, es en definitiva, vivida por nosotros y por nuestras familias.

No podemos decir que esperamos que se tengan en cuenta los puntos aquí expuestos, necesitamos que así sea, es vital para nosotros y un derecho que no puede ser negado. Estamos hablando del derecho constitucional a la vida, del cual se desprende el derecho a una salud digna. En la actualidad, por un motivo u otro, este derecho en muchos casos nos es negado.

Los pequeños pasos que se fueron dando en estos años tienen que transformarse en grandes pasos, o más aún, en un único paso que solucione estos inconvenientes vitales.

Por estos motivos, es indispensable un Programa Nacional de Hepatitis Virales que abarque lo que aquí resumimos y el respeto absoluto a la Ley Nacional de Sida.

Referencia

1. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004;18:1-12.
2. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J. Hepatology* 2005;42:615-624.
3. Crespo García J, Planas Vilá R. Consideraciones especiales del tratamiento en pacientes coinfectados. In *Hepatitis C. Todo lo que hay que saber*. Ed Mayo, Barcelona, España; 123-125.
4. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-1732.
5. Montilla Fernández AM. El perfil del enfermo y cómo afrontar la enfermedad. En *Aspectos emocionales de la hepatitis C*. Ed Gráfica Líder, España, 2003.
6. Grupo de Análisis del Programa Especial de Análisis de Salud (SHA) de la OPS. Indicadores de Salud: Elementos básicos para el análisis de la situación de Salud. *Boletín epidemiológico OPS* 2001; vol 22 N°4.

Tratamiento actual de la infección HIV

Pedro Cahn, Guillermo Benchetrit, Héctor Laplumé

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Estudios a largo plazo en pacientes con infección crónica por HCV indican que el 2-20% desarrollan cirrosis en los 20 años subsiguientes a la infección aguda. La mayor edad al momento de la infección, el sexo masculino y la presencia de alcoholismo concomitante aumenta la frecuencia.¹⁻³ La infección por HIV-1 acelera la progresión de la hepatitis crónica activa por HCV hacia un estadio terminal de enfermedad hepática, en un plazo menor (aproximadamente 10 años), luego de la infección aguda.^{1,3,4} Un metanálisis demostró que la tasa de progresión a cirrosis en la coinfección HIV-HCV es tres veces más alta comparada con los pacientes que son HIV seronegativos.^{3,5} Esta progresión acelerada aumenta en pacientes con CD4+ bajos. Es por ello que en aquellos pacientes con CD4+ < 250 células/mm³ hay que priorizar el tratamiento antirretroviral (HAART) por el riesgo de que descendan aún más con el tratamiento para HCV con interferón (BIII).^{3,6} Una razón adicional para priorizar el inicio del tratamiento ARV en pacientes con bajo recuento de CD4+ es que la respuesta al tratamiento con PEG-IFN+RBV es claramente superior en pacientes con recuentos de CD4+ > 350 células/mm³.

A su vez, en pacientes con niveles de CD4+ relativamente preservados, el inicio de HAART puede diferirse hasta haber completado el tratamiento para HCV, estrategia que permite reducir el riesgo de hepatotoxicidad asociada a antirretrovirales.

Las recomendaciones de iniciación de HAART en los pacientes coinfectados HIV-HCV son las mismas que para los pacientes sólo infectados con HIV (BII),⁶ con excepción de las contraindicaciones que se describen más abajo. Debe tenerse presente que en diferentes estudios, nevirapina y ritonavir han sido las drogas más frecuentemente relacionadas con hepatotoxicidad. La fuerza de la evidencia demuestra que el HAART tiene una beneficiosa influencia en la evolución de la enfermedad por HCV. Se puede observar un aumento inicial de los niveles de HCV-RNA y las enzimas hepáticas después de su iniciación.⁷⁻⁹ En aquellos pacientes que se logra una prolongada supresión viral en el plasma y en el tejido hepático, los niveles de HCV-RNA frecuente-

mente descienden por debajo del nivel basal.⁷ Esto depende del valor de CD4+ pretratamiento y del consumo de alcohol.^{7,9}

Se ha comprobado que con buena adherencia al HAART durante largo tiempo las enzimas hepáticas retornan a niveles basales y pueden descender por debajo de los basales en aquellos pacientes que iniciaron con niveles elevados.^{7,10,11} En pacientes que están recibiendo HAART con inhibidores de proteasa se han encontrado patrones de actividad inflamatoria hepática menores y tasas de fibrosis reducidas en pacientes coinfectados con HIV-HCV.^{7,12}

A nivel nacional se siguen las siguientes recomendaciones para iniciar HAART en los pacientes con infección HIV.¹³

La toxicidad hepática de HAART ha sido descrita con drogas pertenecientes a los 3 grupos utilizados, pero su incidencia y mecanismo patogénico es diferente de unos fármacos a otros y no existe suficiente evidencia para contraindicar ninguno de los antirretrovirales utilizados actualmente para el tratamiento de pacientes coinfectados por HIV-HCV.^{8,14,15} Mientras elevaciones de las enzimas hepáticas pueden ser encontradas en más del 10% de los pacientes que inician HAART, la asociación entre HAART e insuficiencia hepática aguda es muy poco común.¹⁶ Entre los análogos de los nucleósidos la hepatotoxicidad ha sido descrita más frecuentemente con AZT, ddI y D4T en contexto de hepatomegalia, alteraciones de las enzimas hepáticas y/o acidosis láctica.^{14,17} Dentro de los análogos no nucleosídicos la toxicidad hepática puede aparecer en un 5 - 20% de los pacientes, aunque es más frecuente con nevirapina, pero no de forma exclusiva.^{14,18,19}

Independientemente de los antirretrovirales utilizados debe realizarse un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio. Deben evitarse las siguientes asociaciones:^{3,7,14}

- Didanosina con ribavirina (pancreatitis y acidosis láctica).
- Zidovudina con ribavirina (anemia).

En la coinfección con HBV debería incluirse lamivudina y/o tenofovir en el esquema antirretroviral.^{7,13}

Tabla 1. Indicaciones para la iniciación de la terapia antirretroviral en pacientes crónicamente infectados por HIV

Categoría Clínica	CD4+ cél/mm ³	Carga Viral Cop/ml	Recomendación
Sintomático	Cualquier Valor < 250		Tratamiento
Asintomático	> 250 pero < 350	> 100.000	Realizar controles de CD4+ cada 2 meses o indicar tratamiento
		< 100.000	Realizar controles de CD4+ cada 2 meses y considerar tratamiento
	> 350	> 100.000	Realizar controles de CD4+ cada 2 meses y considerar tratamiento
		< 100.000	No tratamiento

Tabla 2. Terapia antirretroviral: tratamiento inicial

2 INTI(1) + 1 INNTI(2) ó 2 INTI + 1 IP(3) asociado a ritonavir
Alternativo
• 2 INTI + IP
• 3 INTI

- (1) Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa
 (2) Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa
 (3) Inhibidores de proteasa

Referencia

- Benson C, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CD, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. CID 2005;40 (Suppl 3) S174.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural History of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C, Lancet 1997;349:825-832.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services (DHHS), April 7, 2005.
- Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive haemophiles and should be treated as an opportunistic infection. J Infect Dis 1999;179:1254-1258.
- Graham CS, Baden LR, 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.
- Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, Reiss P, Thiebaut R, Weiland O, Yazdanpanah Y, Zeuzem S (The ECC Jury). Short Statement of the First European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hep 2005;42:613-624.
- Cooper C. Therapeutic interventions for HIV infection and chronic viral hepatitis. Clin Infect Dis 2005;41:S 69-72.
- Sulkowski MS, Thomas DI, 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.
- Chung RT, Evans SR, Yan Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, in-

- frequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS* 2002;16:1915-1923.
10. Torre D, Tambini R, Cadario E, Barbarini G, Moroni M, Basílico C. Evolution of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:1579-8155.
 11. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B. Alanine aminotransferase decrease in HIV-hepatitis C virus co-infected patients responding to antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:2141-2142.
 12. John M, Flexman J, French MA. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998;12:2289-2293.
 13. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral 2005. Sociedad Argentina de Infectología (www.sadi.org.ar).
 14. González-García J, Guerra L. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. www.gesidaseimc.com.
 15. Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity alter introduction of high active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:1256.
 16. Nuñez M, Soriano V. Risks and benefits of antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients. *J Hep* 2005; 42:290-292.
 17. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy. The Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2001;33: 1931-1937.
 18. Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Pérez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-1268.
 19. Sulikowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-189.

Hepatotoxicidad en pacientes coinfectados

Fernando Bessone, Waldo Belloso, Teresa Schroder

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

La terapia actual para la infección HIV se basa en el empleo de drogas provenientes de cuatro categorías de fármacos con propiedades ARV: 1) Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), 2) Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), 3) Inhibidores de proteasa (IP); [estos esquemas, habitualmente combinan tres fármacos y se los denomina de alta eficacia (HAART)] y, 4) Inhibidores de fusión (IF), los cuales son utilizados únicamente en pacientes multirresistentes y fracasados a varios esquemas HAART. (tabla 1) La hepatotoxicidad puede ocurrir con cualquiera de los grupos y con la mayoría de sus componentes. Si

bien la hipertransaminasemia anictérica y asintomática es un evento frecuente, las formas sintomáticas y graves suelen ser de rara aparición.

Si bien se han comunicado estudios longitudinales que mostraron un incremento en la toxicidad hepática por estas drogas,¹ también debemos saber que existen algunos problemas con la correcta definición de hepatotoxicidad por HAART y dificultades para establecer causalidad entre el daño hepático y el fármaco en cuestión.

A pesar de existir una definición de hepatotoxicidad estandarizada y validada por Consenso,² el análisis de la toxicidad hepática por HAART no ha res-

Tabla 1. Drogas antirretrovirales

INTR	INNTR	IP	IF
Abacavir (ABC)	Delavirdina (DLV)	Amprenavir (APV)	Enfuvirtide (T-20)
Didanosina (ddI)	Efavirenz (EFV)	Atazanavir (ATV)	
Emtricitabina (FTC)	Nevirapina (NVP)	Fosamprenavir (FAPV)	
Lamivudina (3TC)		Indinavir (IDV)	
Estavudina (d4T)		Nelfinavir (NFV)	
Tenofovir (TDF)		Ritonavir (RTV)	
Zalcitabina (ddC)		Saquinavir (SQV)	
Zidovudina (AZT)		Tipranavir (TPV)	

petado en forma uniforme las recomendaciones establecidas por este panel de expertos. Esto significa que la información publicada es heterogénea y frecuentemente sesgada por la comunicación de casos clínicos aislados o estudios con escaso número de pacientes, comunmente asociados a una enfermedad de curso fatal.

Otro punto conflictivo es la valoración de hepatotoxicidad severa, que por Consenso debe tener ictericia asociada a coagulopatía. Sin embargo, en la mayoría de los ensayos clínicos que evaluaron toxicidad por HAART, ésta fue definida como un aumento de ALT >5 xVN, independientemente del grado de compromiso en la función hepática. Por otra parte, en la mayoría de los trabajos existe un sobreporte del aumento de FA asociado a una escasa e infrecuente documentación histológica, con lo cual se incurre en un verdadero sesgo en la valoración de la incidencia y la severidad de los efectos adversos.

En la práctica clínica no resulta una tarea sencilla establecer la causalidad entre el daño hepático y el fármaco en consideración debido a que estos pacientes son tratados con esquemas que incluyen varias drogas potencialmente hepatotóxicas. A esta situación se agrega el hecho de que los esquemas terapéuticos habitualmente son utilizados en enfermos con hepatitis crónica viral y portadores de una elevación persistente de aminotransferasas, lo que dificulta la valoración de la toxicidad hepática.

Los INTR son drogas diseñadas para incorporarse dentro de los ácidos nucleicos virales e inhibir la replicación viral. La toxicidad es producida por dos mecanismos diferentes: 1) inhibición del DNA mitocondrial, y 2) inhibición de la β oxidación mitocondrial, que produce una acumulación de ácidos grasos libres intracelulares y la consecuente insufi-

ciencia hepática asociada a microesteatosis. El cuadro clínico comienza con fatiga, taquipnea y dolor abdominal, y puede progresar a hepatitis fulminante sin o con acidosis láctica.³ Las descripciones iniciales asociaban este mecanismo a la toxicidad por AZT,⁴ sin embargo, actualmente ddI y d4T son las drogas con potencialidad hepatotóxica comunicadas con mayor frecuencia.⁵

Dentro del grupo de los INNTR, NVP es la de mayor potencial hepatotóxico y puede estar asociada a varios tipos de injuria hepática: 1) aumento asintomático de aminotransferasas, 2) hipersensibilidad de comienzo rápido, y 3) hipersensibilidad de comienzo retardado. Este doble mecanismo de hipersensibilidad puede asociar, en cualquiera de sus formas, una hepatitis de curso severo con evolución a falla hepática aguda.⁶ Comunicaciones recientes basadas en un estudio retrospectivo muestran un riesgo similar de hepatitis grave asociada a EFV.⁷

Los IP producen un aumento asintomático de aminotransferasas en alrededor del 50% de los casos,⁸ y la toxicidad hepática severa (definida como aumento de ALT >5 xVN) es observada en un 10 a 20% de los pacientes tratados.^{9,10} El cuadro comienza habitualmente con dolor abdominal, fiebre, vómitos, prurito e ictericia, y las drogas más frecuentemente incriminadas son RTV e IDV.¹¹⁻¹² El mecanismo en estos casos es de tipo idiosincrásico y asociado al depósito del metabolito tóxico, situación que frecuentemente justifica una latencia mayor a 90 días desde el comienzo de la terapia.¹³

Por último, los IF actúan inhibiendo la fusión del HIV al receptor CD4+ del linfocito y hasta el momento no se ha comunicado ningún tipo de toxicidad, tanto hepática como sistémica.

Es importante conocer las potenciales interaccio-

nes medicamentosas que pueden ser observadas con estas drogas, basándonos en el concepto de que los INNTR y los IP son metabolizados por enzimas del sistema microsomal citocromo P-450 y pueden alterar la vida media de cualquiera de sus componentes (por ejemplo, DLV, un potente inhibidor del citocromo P-450, aumenta los niveles plasmáticos de los IP).¹⁴

Finalmente, las enfermedades hepáticas asociadas a HBV y HCV han sido vinculadas a una mayor incidencia de hepatotoxicidad por HAART y a un mayor nivel de transaminasas en relación a pacientes mono infectados.¹⁵ Sin embargo, algunos autores no pudieron demostrar esta asociación.¹⁶

Referencia

1. Report of an international consensus meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990;11:272-276.
2. Bica I, Mc Govern B, Dhar R, Stone D, et al. Increasing mortality due to end stage liver disease in patients with immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-497.
3. Mokrzycki M, Harris C, May H, Laut T, et al. Lactic acidosis associated with Stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000;30:198-200.
4. Olano J, Borucki M, Wen J, Haque A. Massive hepatic steatosis and lactic acidosis in a patient with AIDS who was receiving Zidovudina. *Clin Infect Dis* 1995;21:973-976.
5. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Sem Liver Dis* 2001;21:57-69.
6. Center for Diseases Control and Prevention. Serious adverse events attributed to Nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide. 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;49:1153-1154
7. Puoti M, Civili S, Paroni A, Tomasoni L, et al. Hepatotoxicity associated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) in 427 patients infected with human immunodeficiency virus. *Hepatology* 2001;34:452 A.
8. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson L, Moore R, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis B or C virus infection. *J Am Med Assoc* 2000;283:74-80.
9. Dammer S, Carr A, Leonard J, Lehman L, Gudiol F, et al. A short term study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of Ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1528-1533.
10. Saves M, Vandertorren S, Daucourt D, Marimoutou C et al. Severe hepatitis cytotoxicity: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combination. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. *Groupe d'Epidemiologie Clinique de SIDA en Aquitaine. (GRCSA) AIDS* 1999;17:F115-F121.
11. Arribas J, Ibañez C, Ruiz-Antoran B, Pena J, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998;12:1722-1724.
12. Matsuda J, Gohchi K. Severe hepatitis in patients with AIDS and haemophilia B treated with Indinavir. *Lancet* 1997;350:924-925.
13. Kemmer N, Molina C, Fuchs J, Miskovsky E, et al. A distinctive histologic pattern of liver injury in HIV-positive patients on HAART: a possible hepatotoxic effect of protease inhibitor. *Hepatology* 2000;32:312 A.
14. Cox R, Ferry J, Batts D, Carlson G, et al. Delavirdine (D) and marketed protease inhibitor (Pis): pharmacokinetics (PK) interaction studies in healthy volunteers (abstract 372) 4th Conferences on Retrovirus and Opportunistic Infections. January 1996. Washington, DC.
15. Saves M, Raffi F, Clevenbergh B, Marchou B, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection in a risk factor for severe hepatitis cytotoxicity after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus infected patients. The APROCO Study Group *Antimicrob Agent Chemother* 2000;44:3451-3455.
16. Palmon R, Koo B, Shoultz D, et al. Lack of hepatotoxicity associated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:340-345.

Profilaxis de las hepatitis virales en pacientes coinfectados HIV-HCV

Claudio Estepo, Luis Colombato, Claudio Guerrina

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Los pacientes con infección HIV coinfectados con los virus de hepatitis tienen un peor pronóstico a largo plazo.¹ El estudio de las hepatitis A, B y C debe solicitarse en la evaluación inmediata posterior al diagnóstico de infección HIV. En esta población, la vacunación para hepatitis A y B es efectiva, aunque con un porcentaje de respuesta menor que en el inmunocompetente.¹ Este resultado ha dado lugar a estrategias especiales según el estado de inmunocompetencia. Debe ser vacunado todo paciente con infección HIV con serología negativa para hepatitis A (anti HAV IgG) y hepatitis B (anti HBc, HBsAg y anti HBs), independientemente de su nivel de CD4+.² Por extensión, los pacientes coinfectados HIV-HCV deben estudiarse y recibir inmunización para hepatitis A y B.

Vacuna para la hepatitis A

Los pacientes con hepatitis crónica por virus C tienen un riesgo incrementado de desarrollar hepatitis fulminante y muerte asociada a superinfección por el virus de hepatitis A,³ por lo que en la población de coinfectados HIV-HCV se recomienda la vacunación.

El porcentaje de respuesta a la vacuna varía entre 50 y 88%. Este resultado está asociado al nivel de CD4+ al momento de la vacunación, disminuyendo en forma significativa en aquellos pacientes con un nivel de CD4+ <200 células/mm³.⁴⁻⁷ En los no respondedores, no es de utilidad el incremento del número de dosis de la vacuna. Estos pacientes deben ser revacunados una vez que se haya logrado el aumento en el número de CD4+, como consecuencia de la reconstitución inmune luego del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART).¹

La vacunación en este grupo de pacientes es segura y no tiene impacto en la progresión de la enfermedad por HIV.⁶ El esquema de vacunación recomendado es de 2 dosis separadas por un intervalo de 6-12 meses.

Vacuna para la hepatitis B

La vacunación en esta población reduce el riesgo

de infección aguda, y en aquellos con enfermedad hepática crónica, la posibilidad de desarrollar insuficiencia hepática.⁸

El porcentaje de respuesta a la vacunación varía en función del número de CD4+, siendo de 87% en pacientes con CD4+ >500 células/mm³, y sólo 33% en aquellos con CD4+ entre 200-500 células/mm³.⁹ En los enfermos con inmunodeficiencia avanzada la respuesta al esquema convencional de vacunación es aún inferior. Dosis adicionales logran títulos protectores de anti HBs.^{10,11}

En todos los casos se debe realizar monitoreo periódico del título de anti HBs, ya que éste es, en general, débil y declina en forma rápida (40%);^{1,12} reapareciendo el riesgo de infección en el caso de exposición.¹³

En la medida en que la replicación del HIV continúa, afecta al sistema inmune, disminuyendo la capacidad de los linfocitos B de responder a la vacuna para la hepatitis B.⁹

La vacunación para hepatitis B debe iniciarse con la dosis convencional para pacientes con CD4+ >500 células/mm³. El esquema que se emplea es: 10 o 20 µg (dependiendo de la presentación comercial) a tiempo 0 (T0), 1 y entre 6-12 meses.

En aquellos con CD4+ entre 200 y 500 células/mm³, debe iniciarse un esquema intensivo (T0, 1, 2 y entre 6-12 meses)¹³ o 6 dosis consecutivas con un mes de diferencia entre cada una.¹⁰ Los pacientes con CD4+ <200 células/mm³ deben recibir primero HAART y luego (una vez que el recuento de CD4+ sea >200 células/mm³) iniciar el esquema de vacunación.

En todos los pacientes se debe realizar el monitoreo del título de anti HBs a las 4 semanas de haber finalizado la vacunación.² Los pacientes con respuesta insuficiente (anti HBs <10 UI/l) deben recibir dosis adicionales o un nuevo ciclo de vacunación con doble dosis (40 µg) según el siguiente esquema: T0, 1, 2 y 6-12 meses.¹⁴

Asimismo, los pacientes que alcanzaron una inmunización exitosa deben ser evaluados al año de la primera dosis con títulos de anti HBs. En caso de

ser éstos <10 UI/l deben indicarse dosis adicionales.¹⁵

Los pacientes sin respuesta en los que se verifican conductas de riesgo incrementadas de infección por HBV, deben, además, ser investigados anualmente con anti HBc y HBsAg.²

Debe destacarse que se ha cuestionado el valor del anti HBc (+) aislado en esta población (falsos positivos, infección HBV oculta y aún infección resuelta).¹⁶ En estos pacientes se ha propuesto: administrar una dosis de vacuna y evaluar la respuesta inmune,² o indicar el esquema completo de vacunación.¹⁷

Vacuna combinada para hepatitis A y B

En los pacientes con serología negativa para hepatitis A y B y recuento de CD4+ >500 células/mm³, se recomienda la vacunación combinada (HAV y HBV) según el siguiente esquema: T0, 1 y 6 meses. Para aquellos pacientes con CD4+ <500 células/mm³, se sugiere plan de vacunación A y B por separado, siguiendo las recomendaciones ya descritas.

En esta población, las hepatitis se deben prevenir mediante el consejo continuo en relación con el sexo seguro. Existe clara evidencia sobre la prevención con la utilización de preservativo en el caso de sexo oral, anal y vaginal. En el caso de pacientes con adicción a drogas endovenosas, el asesoramiento debe ser aun mayor, aconsejando además la utilización de agujas y jeringas descartables.¹

Se debe poner énfasis en lograr adherencia para completar el esquema de vacunación, incluyendo los controles serológicos periódicos posteriores ya mencionados, en el caso de la vacunación para la hepatitis B.

Referencia

1. Brook G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. In: 1st European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-infected Patients. Paris, March 2005 (Session 7: Additional Treatment Issues).
2. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-infected Patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624.
3. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-290.
4. Weissman S, Feucht C, Yarmohammadi H. Response to hepatitis A vaccination in HIV positive patients. En: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, February 2004 (Abstract 830).
5. Rimland D, Guest JL. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. En: XV Intl AIDS Conference. Bangkok, July 2004 (Abstract mopeb3299).
6. Kemper CA, Haubrich R, Frank I, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in HIV-positive patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2003;187:1327-1331.
7. Neilsen GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and uninfected homosexual men. *J Infect Dis* 1997; 176:1064-1067.
8. Sherman KE. Diagnosis and management of the HCV-/HIV-coinfected patient. *AIDS Clin Care* 2002;14:39-43.
9. Welch K, Morse A. Improving screening and vaccination for hepatitis B in patients coinfecting with HIV and hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2928-2929.
10. Rey D, Krantz V, Partisani M, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000;18:1161-1165.
11. Wilson C, Ellenberg J, Sawyer M, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV-uninfected adolescents in the REACH cohort. *J Adolesc Health* 2001;29 (Suppl):123-129.
12. Keet IPM, Van Doornum G, Safary A, et al. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS* 1992;6:509-510.
13. Díaz B, Nuñez M, Soriano V. Acute hepatitis B in a previously vaccinated patient infected by HIV. *Med Clin (Barc)* 2001;117:518-519.
14. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International panel. *AIDS* 2005;19:221-240.
15. Tedaldi E, Baker R, Moorman A, et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2004;38:1478-1484.
16. Gandhi R, Wurcel A, Lee H, et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus Type-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003;36: 1602-1605.
17. Gandhi R, Wurcel A, Lee H, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 2005;191:1435-1441.

Selección de pacientes coinfectados para el tratamiento de la hepatitis C

Jorge Findor, Fernando Bessone, Marcelo Corti

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

La coinfección HIV-HCV representa en la actualidad un grave problema de salud pública. Desde la mejoría del pronóstico de la infección HIV, debido a la introducción del HAART, la sobrevida de estos pacientes ha aumentado notoriamente y ello ha hecho que la hepatitis C emerja como la causa principal de mortalidad en los enfermos coinfectados. El HIV y el HCV comparten vías de transmisión, por lo que existe un alto porcentaje de coinfección con ambos virus. En Occidente, alrededor de un 30% de los pacientes con infección HIV presentan simultáneamente marcadores para el HCV, cifra que se eleva hasta un 90% en los drogadictos endovenosos.¹ Valores similares también se hallaron en casuísticas argentinas.² Por ello, en toda persona con infección HIV se debe investigar la presencia de marcadores del HCV.

Alrededor de un 5% de los enfermos pueden presentar anti HCV negativo y HCV RNA positivo por PCR, sobre todo cuando el nivel de CD4 es <50 cel/mm³.⁴ Por ello, se sugiere que en pacientes con infección HIV y evidencias de enfermedad hepática, la realización de un estudio de la viremia, incluso si fuera negativa la serología. Se deben determinar los marcadores virales de HAV y HBV, y si fueran negativos proceder a la vacunación.⁵

La coinfección HIV-HCV provoca un aumento en la rapidez de la progresión de la enfermedad por el HCV, aumento de la fibrosis, de la cirrosis y del hepatocarcinoma.^{6,7} Por lo cual, el tratamiento de la hepatitis C es altamente deseable, con la intención de obtener el *clearance* del virus. En cambio, el efecto del HIV sobre la enfermedad hepática no ha sido aún totalmente aclarado. Lamentablemente, no todos los portadores de la coinfección HIV-HCV pueden ser tratados. En primer lugar, cumple un rol crucial el recuento de CD4+. En pacientes sin tratamiento o estables con HAART, la cifra ideal del recuento de CD4+ no debería ser inferior a 350 cel/mm³.⁸ Valores por debajo de 200 cel/mm³ son considerados una contraindicación al tratamiento de la hepatitis C y debe posponerse esta terapia has-

ta obtener valores aceptables de CD4+ con terapia ARV hasta lograr la estabilización de los CD4+ por arriba de 200 cel/mm³.⁹ Sin embargo, algunos sugieren que incluso en pacientes con recuento de CD4+ de 350 cel/mm³, pero con alto nivel de viremia del HIV, sería aconsejable realizar tratamiento ARV antes del tratamiento con PEG IFN-RBV.^{9,10} El otro factor que debería plantearse antes de recomendar el tratamiento es la evaluación de la fibrosis hepática y ello llevaría a un debate sobre la necesidad o no de la realización de una biopsia hepática en estos pacientes.¹¹ En fecha reciente, se ha tratado de reemplazar el examen histológico con una serie de parámetros bioquímicos de fibrosis hepática.¹² Sin embargo, estas pruebas aún no suplen el valor del estudio histológico, por lo cual muchos la consideran necesaria. Teniendo en cuenta el rápido avance de la fibrosis en los pacientes coinfectados HIV-HCV, incluso en aquellos con fibrosis leve, se debería ofrecer el beneficio de la terapia para el HCV.¹⁰

Otro factor a considerar es el alcoholismo, frecuente en esta población, que representa un factor negativo para la respuesta terapéutica, y los pacientes deben cumplir con un período de abstinencia de 3 a 6 meses antes de iniciar el tratamiento de la hepatitis C.¹³

Varias comunicaciones sugieren también que existe en los coinfectados un aumento de la hepatotoxicidad por ARV.¹⁴ Un comentario especial merece el uso de d4T, ddl, y especialmente, la combinación de ambos, que habitualmente produce un aumento de esteatosis en pacientes coinfectados, por lo cual esta asociación debe ser evitada, sobre todo por el aumento de la toxicidad mitocondrial por la interacción con RBV, que en estos pacientes actualmente representa el tratamiento estándar junto con PEG IFN.¹⁵ En 2001 apareció la primera comunicación de acidosis láctica durante el tratamiento con IFN-RBV, uno de los pacientes había recibido ddl y el otro d4T.¹⁵ Desde entonces, se han comunicado cerca de 40 casos con esta grave complicación u otras toxicidades mitocondriales, como por ejemplo pan-

creatitis severa.^{17,18} En pacientes que reciben ddI o d4T es aconsejable utilizar con suma precaución RBV o modificar el esquema ARV antes de iniciar el tratamiento para el HCV. La RBV puede potenciar la pérdida de grasa subcutánea cuando se asocia con d4T o ddI, complicando el cuadro de lipoatrofia.¹⁹

La viremia HCV en los pacientes coinfectados es más elevada que en los mono infectados, lo que disminuye el porcentaje de respuesta terapéutica, hallazgo similar al observado en aquellos mono infectados sobre todo si presentan genotipo 1.²⁰ Por ello, es necesario la determinación del genotipo en los pacientes HCV coinfectados con HIV. En muchas áreas del mundo predomina el genotipo 3, como también en Argentina, en relación con el predominio de drogadictos endovenosos en la población coinfectada.²¹ Pacientes con leucopenia o anemia deben ser tratados previamente con factor estimulante de colonias o eritropoyetina humana recombinante.²² Un factor decisivo en el resultado del tratamiento es la falta de adherencia al mismo. Los pacientes deben ser instruidos detalladamente sobre la necesidad de cumplir con el régimen terapéutico para lograr una remisión viral sostenida. Aquellos con uso activo de drogas endovenosas deben ser aconsejados a abandonarlas antes de iniciar el tratamiento. Pacientes con síntomas y/o signos de enfermedad hepática avanzada no deben recibir tratamiento con PEG IFN-RBV y últimamente, según algunas experiencias, podrían ser considerados candidatos para el trasplante hepático.¹⁴ El grupo de pacientes coinfectados revela un elevado porcentaje de alteraciones neuropsiquiátricas, sobre todo depresión.²⁰ Esta última se puede agravar con el tratamiento con IFN. Ello lleva a la necesidad de excluir del tratamiento a pacientes con enfermedad neuropsiquiátrica severa o bajo tratamiento con psicofármacos mayores, y evaluar, con asesoría psiquiátrica, un tratamiento antidepresivo previo en aquellos con depresión leve o moderada.²³ La terapia con PEG IFN puede agravar un hipotiroidismo preexistente o desencadenarlo, por lo que es necesario evaluar la función tiroidea previo al inicio y, luego cada 3 meses.

Teniendo en cuenta todos estos factores, apenas un 30% de los pacientes coinfectados podrán recibir tratamiento con PEG IFN-RBV. Por ello, resulta indispensable una correcta evaluación y selección antes de plantear la terapia anti HCV. Los pacientes coinfectados sin tratamiento ARV deben ser trata-

dos para el HCV, en lo posible, antes de iniciar la terapia ARV, si el recuento de CD4+ permite adoptar tal conducta.⁹

Referencia

1. Sterling R, Sulkowski M. Hepatitis C virus in the setting of HIV or hepatitis B virus coinfection. *Seminars in Liver Diseases* 2004;24:61-68.
2. Fainboim H, González J, Fassio E, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepatitis* 1999;6:53-57.
3. Pando M, Biglione M, Toscano M, et al. Human Immunodeficiency Virus type 1 and other viral co-infections among young heterosexual men and women in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:153-159.
4. Cribier B, Rey D, Schmitt C, et al. High hepatitis C viremia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995;9:1131-1136.
5. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV coinfecting patients. *J Hepatology* 2005;42:615-624.
6. Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV- infected patients with chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2004;38:128-133.
7. García J, Rodríguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV- infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:179-183.
8. Soriano V, Carbonero L, García J, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? *AIDS* 2003;17:751-753.
9. Soriano V. Management of patients with HCV/HIV Co-infection. In: *Management of patients with viral hepatitis*. Marcellin P ed; 2004:109-136.
10. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatology* 2005;42:615-624.
11. Katelaris P, Jones B, Ngu M, et al. Caution before embracing serum markers of liver fibrosis in clinical practice. (Letter to the editor). *Gastroenterology* 2005;128:1145-1146.
12. Poynard T, Ratzu V, Benhamou Y, et al. Biomarkers as a first-line estimate of injury in chronic liver diseases: Time for a moratorium on liver biopsy? (Letter to the editor). *Gastroenterology* 2005;128:1146-1148.
13. Findor J, Welz G. Métodos diagnósticos y su aplicación clínica. En *Consenso Argentino Hepatitis C*. Tanno H, Daruich J eds; 2004:37-39.
14. Brau N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-

- coinfectados: viral interactions and therapy. *AIDS* 2003;17:2279-2290.
15. Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh J. Antiretroviral drug toxicity- a challenge for hepatologists? *J Hepatol* 2002;36: 283-294.
 16. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-281.
 17. Moyle G. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: causes, management and possible etiologies. *AIDS* 2001;3:150-156.
 18. Wit F, Weverling G, Weel J, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002;186:23-31.
 19. Garcia-Benayas T, Balnco F, Soriano V, et al. Weight loss in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2001;347:1287-1288.
 20. Cooper CL, Cameron DW. Review of the effect of highly active antiretroviral therapy on hepatitis C virus (HCV) RNA levels in human immunodeficiency virus and HCV coinfection. *Clin Infect Dis* 2002;35:873-879.
 21. Findor J, Sordá J, Daruich J, et al. Distribución de genotipos del virus de la hepatitis C en una población de drogadictos endovenosos en Buenos Aires. *Medicina* 1989;59: 49-54.
 22. Afdhal N, Dieterich D, Pockros P, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-1311.
 23. Ryan E, Morgello M, Isaacs K et al. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology*. 2004;62: 957-962.

Criterios de respuesta al tratamiento de la hepatitis C

Diana Levi, Hugo Tanno, Valeria Descalzi

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

De acuerdo a la reunión de “Consenso Hepatitis C 2005” realizada en Buenos Aires en septiembre de 2004, los criterios de respuesta discutidos y aceptados en esa oportunidad fueron los siguientes:¹

Respuesta virológica: HCV RNA No detectable en suero, por un método cualitativo, con un límite inferior de detección de 50 UI/ml.²⁻⁴ La respuesta virológica se evalúa intratratamiento (semana 12 o semana 24), al finalizar el mismo y 6 meses más tarde.⁵⁻⁷

Con el advenimiento del PEG IFN fue posible demostrar que la respuesta virológica en la semana 12 tiene un alto valor predictivo positivo de RVS, denominándola “Respuesta Virológica Precoz” (RVP).^{8,9} El método utilizado para evaluar la RVP debe ser el mismo que el utilizado para la detección pretratamiento (método cuantitativo), definiéndola como la no detección del virus o el descenso ≥ 2

log₁₀ del valor inicial. En el caso de obtenerse un descenso ≥ 2 log₁₀ en la semana 12, pero con persistencia del HCV RNA, se debe reiterar la evaluación de la viremia en la semana 24 por un método cualitativo (HCV RNA cualitativo). Si persiste la viremia, se define al paciente como No respondedor. Si en cambio es indetectable, se confirma la RVP. El objetivo de la RVP es identificar a los pacientes con mayor probabilidad de Respuesta Virológica Sostenida (RVS) y evitar prolongar inútilmente el tratamiento.

Recientemente se publicaron estudios destinados a acortar el tiempo de tratamiento sobre la base de una respuesta más temprana en enfermos con genotipos 2 y 3, basados en observaciones previas de pacientes que habían suspendido precozmente el tratamiento por efectos adversos.¹⁰ El estudio de Mangia y col, publicado recientemente sugiere que en pa-

cientes con genotipo 2 y respuesta virológica en la semana 4 de tratamiento, éste podría suspenderse en la semana 12.¹¹

Recientemente, en el Congreso de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, 2005) se presentaron resultados de RVS en pacientes con genotipo 1 y carga viral $<2 \times 10^6$ copias/ml que fueron tratados por 48 semanas. Se demostró que un subgrupo con HCV RNA (-) en la semana 4 de la terapia, tratados sólo por 24 semanas, tuvo una RVS del 89%, similar a la RVS del 85% observada en aquellos que recibieron tratamiento durante 48 semanas.¹² Estos hallazgos coinciden con los resultados obtenidos por otro grupo que mostró la misma RVS con 48 ó 32 semanas de tratamiento, si se obtenía una respuesta viral en la semana 4.¹³

Si bien estas observaciones no implican cambios en la conducta actual, permiten esperarlos en un futuro próximo.

La respuesta virológica se evalúa también al finalizar el tratamiento en la semana 48: Respuesta de Fin de Tratamiento. Al término del mismo se realiza una evaluación por un método cualitativo, de mayor sensibilidad, con un límite inferior de detección de 50 UI/ml. El mismo método se reitera a los 6 meses de finalizado el tratamiento para definir Respuesta Viroológica Sostenida. La RVS se define como el hallazgo de HCV RNA no detectable a los 6 meses de finalizada la terapia.¹⁴

Estos criterios se utilizan en los pacientes con genotipo 1 y 4. En aquellos con genotipo 2 y 3, en los que se proponen 24 semanas de tratamiento total, no es imprescindible la evaluación precoz y sí la evaluación de fin de tratamiento, y a los 6 meses de finalizada la terapia.^{2,3,6,15,16}

Con estas definiciones, un paciente podrá clasificarse como:

No respondedor: pacientes con genotipos 1 y 4, HCV RNA positivo con un descenso $<2 \log_{10}$ en la semana 12 o HCV RNA positivo (método cualitativo) en la semana 24 si no fue evaluado precozmente, o HCV RNA positivo (método cualitativo) en la semana 24 a pesar de haber descendido más de $2 \log_{10}$ en semana 12.

Pacientes con genotipos 2 y 3 con HCV RNA positivo en la semana 24.

Respondedor fin de tratamiento: HCV RNA negativo al finalizar el tratamiento.

Respondedor sostenido: HCV RNA negativo al finalizar el tratamiento y 6 meses después de finalizado el mismo.

Respondedor con recaída: HCV RNA negativo al finalizar el tratamiento pero reaparición de la viremia en el control posterior.

Respuesta histológica: disminución de 2 puntos en el índice de actividad inflamatoria y de 1 punto en el de fibrosis, al comparar la biopsia al finalizar el tratamiento con la obtenida al inicio.^{17,18}

Referencia

1. Consenso Argentino Hepatitis C 2004. AAEEH, 24-25 de septiembre de 2004.
2. Mc Hutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
3. Poynard T, Marcellin P, Lee S, et al. Randomized trial of Interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998;352:1426-1432.
4. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long term efficacy of ribavirin plus Interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-1312.
5. Manns M, Mc Hutchinson J, Gordon S, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
6. Hadziyannis S, Sette J, Morgan T, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
7. Davis G. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S145-S151.
8. Fried M, Shiffman M, Reddy K, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
9. Davis G, Wong J, Mc Hutchinson J, et al. Early virological response to treatment with Interferon alfa 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
10. Noursbaum JB, Cadranet JF, Savary O, et al. Sustained virological response after a short course of treatment with Interferon and Ribavirin in two chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2003;39:656.
11. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa 2b and Ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352;25:2609-2617.
12. Zeuzem S, Esteban-Mur R, Ferenci P, et al. Efficacy of 6 months treatment with peg-interferon alpha 2b plus Ribavirin in patients infected with hepatitis C with genotype 1 of low viral load. (Abstr) *J Hepatol* 2005;42:229.
13. Tang KH, Herrmann E, Tatman N, et al. Individualized

- approach for antiviral treatment duration in HCV genotype 1 based on viral kinetics and early virological response to Peginterferon alpha 2a plus Ribavirin. (Abstr) *J Hepatol* 2005;222(609).
14. Lindsay K. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S114-S120.
 15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12,2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
 16. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peg-interferon alfa 2b 1.5 ug/kg plus ribavirin 800-1400 mg/day for 24 weeks in patients with HCV 2 or 3. (Abstr) *Hepatology* 2003; 38(Suppl 1):347A.
 17. Poynard T, Mc Hutchinson J, Manns M, et al. Impact of Pegylated Interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122:1303-1313.
 18. Camm C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa 2° on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004;39: 333-342.

Primer tratamiento de la hepatitis C (aguda y crónica) en coinfectados

Jorge Daruich, Hugo Fainboim, Bernardo Frider

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Introducción

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART), en 1996, se ha observado una drástica disminución de la mayoría de las infecciones oportunistas y de la mortalidad global en los pacientes con infección HIV, y paralelamente, se ha producido un aumento significativo de la morbimortalidad por HCV en los coinfectados.¹⁻⁷ Por ello, en este grupo poblacional, la hepatitis C, que ya ha alcanzado el primer lugar como causa de internación y mortalidad, en algunos países, en los pacientes con coinfección HIV-HCV, es considerada actualmente una enfermedad oportunista (EO).⁸⁻¹⁰

La infección HIV impacta negativamente en la hepatitis C tanto en la evolución de las formas agudas como crónicas. De hecho, en esta población, entre 85 y 95% de las hepatitis agudas evolucionan espontáneamente a la cronicidad mientras que en los mono infectados con HCV este porcentaje oscila entre el 45 y 80%.¹¹⁻¹⁵ La infección HIV en los portadores de hepatitis crónica C es reconocida como un

factor comórbido que determina una enfermedad hepática más agresiva que acorta los tiempos de desarrollo de cirrosis y la evolución hacia las formas descompensadas, e incluso, la rapidez de progresión de estas últimas.¹⁵⁻¹⁷ También, en los portadores de coinfección la hepatotoxicidad por ARV, es significativamente más frecuente que en aquellos sin hepatitis crónica C.¹⁸⁻²⁶ Por otra parte, se ha observado que la presencia de hepatitis C enlentece y disminuye la recuperación de linfocitos CD4+ en pacientes con ARV.²⁷ Sobre la base de estas observaciones, diferentes publicaciones y Consensos que abordan esta problemática coinciden en la importancia de tratar la hepatitis C en los pacientes con infección HIV para modificar la historia natural de esta asociación de patologías.

Tratamiento de la hepatitis C en coinfectados

Todos los pacientes con infección HIV con hepatitis C aguda o crónica son candidatos potenciales a

recibir tratamiento con la asociación Interferón Peguilado (PEG IFN)–Ribavirina (RBV), esquema considerado el estándar terapéutico actual, debido a que ofrece la posibilidad de erradicar el HCV en un período de tiempo acotado. Los objetivos de la terapia son: la erradicación viral, la mejoría de la necroinflamación hepática, impedir la progresión a fibrosis-cirrosis, así como el desarrollo de hepatocarcinoma, y revertir la historia natural de la enfermedad.⁴⁵

La eficacia del tratamiento se define por la respuesta virológica sostenida (RVS), esto es, HCV RNA sérico No detectable (<50 UI/ml) luego de 24 semanas de finalizado el período terapéutico. La respuesta virológica temprana (RVT) se define como la negativización del HCV RNA o disminución de $\geq \log_{10}$ en la semana 12 del tratamiento, comparada con la basal previa al inicio de la terapia.

Para optimizar el tratamiento de la hepatitis C, los enfermos deben reunir los siguientes criterios: infección HIV estable sin o con HAART y niveles de CD4+ ≥ 200 cel/mm³. En aquellos casos que reciben terapia ARV y el nivel de CD4+ fuese <200 cel/mm³, se sugiere iniciar tratamiento ARV previo al de la hepatitis C.³⁰⁻³¹ La terapia de la hepatitis C debe iniciarse –cuando fuese posible– antes de comenzar el tratamiento ARV.²⁸⁻³¹

La biopsia hepática pretratamiento no está indicada en los pacientes con hepatitis aguda C, mientras que en los portadores de hepatitis crónica el estudio histológico debe realizarse en aquellos con genotipo 1, siempre que no exista una contraindicación. Este procedimiento está discutido en los portadores de genotipos 2 y 3 debido al elevado porcentaje de respuesta al tratamiento.^{30,31} Sin embargo, es una herramienta sumamente útil para investigar la presencia y características del depósito de grasa y detectar otras enfermedades.⁴⁶

Tratamiento de la hepatitis aguda C

Los enfermos con hepatitis aguda C que no erradicar espontáneamente el HCV RNA sérico a las 12 semanas de iniciada las manifestaciones clínicas o los hallazgos de laboratorio, deben recibir tratamiento (conducta sugerida por extrapolación de los resultados observados en mono infectados).³⁰ En estos últimos, la monoterapia con PEG IFN durante 6 meses ha demostrado ser altamente efectiva cuando se comienza entre las 8 y 12 semanas de iniciado el cuadro, ya que se alcanza una RVS superior al 90%.³²⁻³⁶ En pacientes con coinfección no se ha de-

terminado aún si el tratamiento debe realizarse con PEG IFN solo o con la asociación PEG IFN-RBV, y si el tiempo de la terapia debe ser de 6 ó 12 meses. Una publicación reciente, que incluyó 11 pacientes que recibieron diferentes IFNs sin y con RBV durante 25 semanas (min 11–max 48), mostró una RVS del 91%. Este estudio retrospectivo confirmó que en coinfectados, como hallazgo más relevante, el tratamiento precoz permitió negativizar en forma sostenida el HCV RNA; aunque, lamentablemente, por su diseño no responden otros aspectos como mono o comboterapia ni tiempo de tratamiento.³⁷

Tratamiento de la hepatitis crónica C sin o con cirrosis compensada

En el segundo semestre de 2004 se publicaron los resultados de 2 ensayos multicéntricos que permitieron evaluar la eficacia y seguridad de la asociación de los nuevos PEG IFNs-RBV. Se han publicado otros estudios clínicos, con un escasa cantidad de pacientes y resultados muy dispares, que no discutiremos en este resumen.³⁸⁻⁴⁰

En el ensayo RIBAVIC (multicéntrico francés, 412 pacientes, 2 grupos), (Tabla 1), se comparó PEG IFN a2b 12 KD 1.5 µg/Kg por semana asociado a RBV 800 mg/día con IFN a2b 3 MUI tres veces por semana asociado RBV 800 mg/día, ambos grupos durante 12 meses. Globalmente, los factores predictivos de una mejor respuesta fueron: genotipos HCV 2, 3 y 5 ($p=0.001$), tratamiento sin inhibidores de proteasa, edad ≤ 40 años, ALT basal >3 veces el valor normal. El análisis en el subgrupo de pacientes con genotipos HCV 1 y 4, alcanzaron significancia estadística el tratamiento con PEG IFN ($p=0.03$) y viremia HCV basal <500000 UI/ml.^{41,42}

En el estudio APRICOT (multicéntrico internacional, 868 pacientes, 3 grupos), (tabla2), se comparó IFN a2a 3 MUI tres veces por semana asociado RBV 800 mg/día, PEG IFN a2a 40 KD 180 µg por semana más placebo y PEG IFN a2a 40 KD 180 µg por semana asociado a RBV 800 mg/día. Los tres grupos fueron tratados 12 meses. Los factores predictivos de una mejor respuesta fueron: genotipos HCV no 1 ($p<0.001$) y carga viral HCV basal <800000 UI/ml ($p<0.001$).⁴³

Lecciones aprendidas de los ensayos APRICOT y RIBAVIC

1. Los tratamientos que mostraron una mejor respuesta son aquellos en los que se empleó la aso-

- ciación PEG IFN (alfa 2a o alfa 2b)+RBV durante 12 meses.
- La evaluación de la respuesta al tratamiento es igual a la que se realiza en los pacientes con hepatitis C sin coinfección HIV.
 - La RVT tiene valor predictivo sobre la RVS. En aquellos casos en los que no se observa RVT se debería suspender el tratamiento. Sin embargo, cuando el enfermo es portador de una fibrosis avanzada o cirrosis se puede continuar la terapia –hasta completar los 12 meses- con el objetivo de enlentecer o prevenir la progresión de la hepatopatía.
 - En ambos ensayos la suspensión del tratamiento fue superior a la observada en los estudios realizados en pacientes mono infectados.
 - Aunque se observó un descenso del nivel absoluto de CD4+, el porcentaje no se modificó, y por otro lado, no se produjeron cambios en el nivel de viremia del HIV.
 - La aparición de EA serios fue más frecuente en los pacientes con cirrosis. En este subgrupo, deberían evitarse ddI y d4T, drogas que aumentan más el riesgo de acidosis láctica. De todas maneras, su empleo no es una contraindicación absoluta.
 - La terapia con PEG IFN (alfa 2a o alfa 2b)-RBV no tiene un impacto negativo sobre la evolución de la enfermedad por HIV.
 - En los pacientes con coinfección HIV-HCV, el período de tratamiento es de 12 meses, independientemente del genotipo HCV. Sin embargo, falta definir si la prolongación del tiempo de la terapia en los portadores de genotipos HCV 1 y 4 aumenta el porcentaje de RVS, y a su vez, si un período terapéutico más corto permitiría obtener resultados similares a los observados con 12 meses en portadores de los genotipos HCV 2 y 3.^{30,42-44,49}
 - Las diferencia observada en los resultados de ambos ensayos puede deberse a la diferente estructura química y farmacocinética de los distintos interferones empleados,^{47,48} al diseño de los estudios y también a las características de la población.⁴²⁻⁴⁴
 - Los coinfectados HIV-HCV con genotipos 1 y 4 deberían recibir una dosis de RBV similar a la de mono infectados^{30, 49}
 - Por la complejidad que tienen los coinfectados con HIV-HCV deben ser seguidos por equipos interdisciplinarios (infectólogos, hepatólogos,

Tabla 1. Ensayo RIBAVIC. Resultados

	PEG IFN a2b 12 KD 1.5 _g/Kg/ sem + RBV 800 mg (n=205)	IFN a2b 3 MUI + RBV 800 mg (n=207)	P
RVS Global	27 %	20%	0.047
RVS Genotipo 1	11%	6%	0.045
RVS Genotipos 1 y 4	17 %	6%	0.006
RVS Genotipos 2, 3 y 5	44 %	43 %	0.88
Suspensión de tratamiento	39%	39%	0.20
EAS (relacionados con la terapia)	15	12	0.21

Tabla 2. Ensayo APRICOT. Resultados

	PEG IFN a2a 40 KD 180 µg/sem + RBV 800 mg (n=290)	PEG IFN a2a 40 KD 180 µg/sem + placebo (n=289)	IFN a2a 3 MUI + RBV 800 mg (n=289)	P
RVS Global	40%	20%	12%	<0.001
RVS Genotipo 1	29%	14%	7%	<0.001
RVS Genotipos 2 y 3	62%	36%	20%	<0.001
Suspensión de tratamiento	25%	31%	39%	-
EAS (relacionados con la terapia)	8%	10%	5%	-

clínicos, psiquiatras, nutricionistas, entre otros, de acuerdo a las necesidades de cada caso) para lograr un mejor manejo de los EA y mayor adherencia de los pacientes a la terapia.

Hepatitis aguda C

1. En hepatitis aguda C se sugiere comenzar tratamiento cuando el HCV RNA permanece detectable en la semana 12.
2. No está definido aún cuál es el mejor esquema terapéutico ni su duración.

Referencia

1. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
2. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, et al. Hepatitis C virus coinfection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus positive patients. *J Viral Hepatitis* 2000;7:302-308.
3. Monga HK, Rodríguez-Barradas MC, Breaux K, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:240-247.
4. Bica I, Mc Govern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492.
5. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 Study). *AIDS* 2003;17:1803-1809.
6. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 2003;138:197-207.
7. Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001;183:1112-1115.
8. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;30:S77-S84.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2004;53:1-112.
10. Iribarrera JA, Labargab P, Rubiok R, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:564-642.
11. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-456.
12. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002;359:1478-1483.
13. Colombato L, Silva M, Sordá J. Historia natural de la hepatitis C. Consenso Argentino Hepatitis C 2004. *Acta Gastroenterol Latinoamericana* (En prensa).
14. Alberti A, Benvegna S, Boccatto S, et al. Natural history of hepatitis C and prognostic factors of disease progression. In: Marcellin P, ed. *Management of patients with viral hepatitis*. Paris: APMAHV 2004;p35-46.
15. Graham CS, Baden LR, 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.
16. Pineda JA, Romero Gómez M, Díaz García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:779-789.
17. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.
18. Macias J, Castellano V, Merchante N, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004;18:767-774.
19. 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. *The Journal of the American Medical Association* 2000;283:74-80.
20. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-2902.
21. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology* 2005;41:123-131.
22. Reijers MH, Weigel HM, Hart AA, et al. Toxicity and drug exposure in a quadruple drug regimen in HIV-1 infected patients participating in the ADAM study. *AIDS* 2000;14:59-67.
23. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-1263.
24. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C; LIVER-HAART Group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients

- with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:41-48.
25. Cooper CL, Parbhakar MA, Ángel JB. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:1259-1263.
 26. Gisolf EH, Dreezen C, Danner SA, Weel JL, Weverling GJ; Prometheus Study Group. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Prometheus Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1234-1239.
 27. Antonucci G, Girardi E, Cozzi-Lepri A, et al. Role of hepatitis C virus (HCV) viremia and HCV genotype in the immune recovery from highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive HIV-infected individuals. *CID* 2005;40:101-109.
 28. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. www.nlm.nih.gov/pubs/cbm/hepatitis_c_2002.pdf.
 29. Jmelnitzky AC, Jorge O, Manero E. Tratamiento en coinfección HIV-HCV. Consenso Argentino Hepatitis C 2004. *Acta Gastroentol Latinoamericana* (En Prensa).
 30. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al (The ECC Jury). Short statement of the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis C and B in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42(5):615-624.
 31. Soriano V. Management of patients with HCV/HIV coinfection. In: Marcellin P, ed. Management of patients with viral hepatitis. Paris: APMAHV 2004;p109-136.
 32. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-1731.
 33. Broers B, Helbling B, Francois A, et al. Barriers to interferon a therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42:323-328.
 34. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon a-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005;42:329-333.
 35. Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42:S108- S114.
 36. Chung RT. Acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:S14-S17.
 37. Vogel M, Bieniek B, Jessen H, et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepatitis* 2005;12:207-211.
 38. Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon 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.
 39. Moreno L, Quereda C, Moreno A, et al. Pegylated interferon alfa 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:67-73.
 40. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV coinfecting patients. *Aids* 2004;18:F27-F3.
 41. Perrone C, Carrat F, Bani Sadr F, et al. Final results of ANRS HCO2-RIBAVIC: A randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa 2b plus ribavirin vs interferon-alfa 2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. *Croi* 2004.
 42. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, 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.
 43. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh J, 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.
 44. Pawlotsky JM. Treating hepatitis C in "difficult-to-treat" patients. *N Engl J Med* 2004;351:422-423.
 45. Colombato L, Descalzi V, Gadano A. Hepatitis Crónica C. Primer Tratamiento. Consenso Argentino Hepatitis C 2004. *Acta Gastroentol Latinoamericana* (En prensa).
 46. Kleiner DE. The Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: A View from the Other Side of the Microscope. *Sem Liver Dis* 2005;23:52-64.
 47. Pedder SCJ. Pegylation of peginterferon alfa: Structural and Pharmacokinetic Properties. *Sem Liver Dis* 2003;23:19-22.
 48. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of Peginterferons. *Sem Liver Dis* 2003;23:23-28.
 49. Zanini B, Puoti M, Quiros Roldan E, et al. The optimal duration of treatment for HIV-infected patients with chronic hepatitis C (CHC) and genotype 2 or 3 is 48 weeks: results of a randomised controlled trial. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. Abstract MoPpLB0103.

Tratamiento de la hepatitis C en respondedores con recidiva y no respondedores en coinfectados

Teresa Schroder, Fernando Bessone, Silvana Cavallaro

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

El manejo de la hepatitis C en la coinfección con el HIV implica resolver qué pacientes tienen indicación de tratamiento, con qué dosis y que esquemas terapéuticos. Llevar a cabo estas cuestiones son también aplicables a los enfermos que, habiendo transcurrido por un primer tratamiento, resultaron No respondedores o presentaron una recaída.

1. Se definen como:

1.1 No respondedores (NR) a aquellos pacientes que no presentan RVT, o sea, que no alcanzan a declinar la carga viral del HCV por lo menos 2 log₁₀, con respecto al nivel de viremia basal, en la semana 12 de tratamiento o que muestran positividad del HCV RNA (>50 UI/ml) a las 48 semanas de tratamiento.

1.2 Respondedores con recidiva (RR), quienes a la reaparición del HCV RNA (>50UI/ml) a las 24 semanas culminaron postrados luego de haber resultado negativo al final del período terapéutico.¹

2. Se admite que:

2.1 La RVS en coinfectados HIV-HCV es menor que en los mono infectados: 54%,² 56%³ y 63%⁴ vs 40%⁵ y 27%⁶ en coinfectados. Lo mismo ocurre cuando se analizan los genotipos (G) por separado. La tasa de RVS en casos de infecciones agudas por HCV es similar en ambas poblaciones.⁷

2.2 La tasa de recidiva es mayor en la coinfección, 30%⁸, 32.8%⁹ y 39.6%¹⁰ vs 15 a 20% en la mono infección. Cuando se analiza la recaída en función del G, se observa un 31.8% en G1 y 33.3% en G2 y 3 en coinfectados⁹ vs 13% a 18% en G1 y 5% en G2 y 3⁴ en la mono infección por HCV. Por lo tanto, se ha propuesto la prolongación del tratamiento a 18 meses en aquellos con G1 y a 12 meses en G2 y G3.^{9,11}

2.3 La vida media del virión HCV es más prolongada en la coinfección, lo que llevaría a un *clearance* más lento del HCV. Sin embargo, se ha comprobado la utilidad de los estándares de respuesta aplicables a la mono infección cuando se usa PEG IFN asociado a RBV.¹²

3. “La decisión de retratar pacientes con PEG IFN-RBV debería considerarse basándose en el tipo de respuesta y tolerancia del tratamiento previo, la extensión del daño hepático y el genotipo del HCV”.¹³

4. Se ha visto que:

4.1 En pacientes mono infectados el retratamiento con PEG IFN-RBV obtiene una RVS en 40% de NR a IFN monoterapia y 60% de aquellos que tuvieron RR con esta terapéutica; mientras que si el primer tratamiento fue con IFN estándar y RBV, la RVS es de 10¹, 15¹⁴ y hasta 20-25%.¹⁵ La asociación de RBV con Amantadina con IFN estándar obtuvo sólo un 10% de RVS¹⁶ en NR y 45% en RR.¹⁷

4.2 En el paciente coinfectado el uso de:

4.2.1 IFN estándar y RBV logra una RVS en el 14% de NR a monoterapia con IFN.¹⁸

4.2.2 El uso de PEG IFN-RBV mostró:

4.2.2.1 El 50% (1 de cada 2 pacientes) de RVS en NR a IFN monoterapia.¹⁹

4.2.2.2. Se reportó que la combinación PEG IFN-RBV obtuvo el 16% (13% y 17% de RVS en NR y RR, respectivamente), (9% en G1, 29% en G2 y G3 y 33% en G4) en pacientes tratados inicialmente con IFN estándar y RBV. Ningún paciente con F3 o F4 obtuvo RVS. Los principales factores predictivos de respuesta en el retratamiento fueron el genotipo, la carga viral basal del HCV, el nivel de ALT basal, el recuento de CD4+, el estadio de fibrosis. No resultaron factores predictivos la edad, el sexo, el IMC y la carga viral basal del HIV.¹⁹

5. La terapia de mantenimiento con PEG IFN a bajas dosis como monoterapia, aún en período de prueba en diversos ensayos terapéuticos (HALT-C, EPIC3), ha sido explorada tanto en la mono infección (mejoría histológica en 80% de los casos luego de 30 meses de tratamiento)²⁰ como en pacientes coinfectados (mejoría histológica en el 35% de los pacientes sin respuesta virológica y en el 52% de aquellos con HCV RNA negativo a las 24 semanas de tratamiento).⁶ “La dosis, duración y beneficios clínicos de esta terapia de mantenimiento debe ser

confirmada en trabajos clínicos en pacientes coinfectados".¹³

6. La utilización de los nuevos agentes terapéuticos como los nuevos interferones, moléculas sustitutas de la RBV, inhibidores específicos de replicación del HCV (Inhibidores de proteasas, polimerasas, helicasas y del IRES), nuevas terapias inmunomoduladoras o vacunas terapéuticas podrían tener un lugar aún no explorado en la coinfección.

7. Finalmente, los pacientes que llegan a enfermedad hepática terminal (EHT) deben ser considerados para trasplante hepático.

Propuestas

- Utilización de PEG IFN - RBV en pacientes NR o RR a IFN estándar solo o combinado con RBV.

- Retratamiento con PEG IFN - RBV en aquellos pacientes que habiendo recibido estas drogas no lo hicieron con las dosis adecuadas y la duración óptima, teniendo en cuenta genotipo, estadio de fibrosis y tipo de respuesta al primer tratamiento.

- Es en este escenario ante el cual se requiere maximizar la adherencia, minimizar los efectos adversos y las interacciones de drogas, y garantizar una provisión fluida de los fármacos.

- Si el paciente recibió un esquema óptimo, según los conceptos vigentes, sería de poca utilidad repetir el esquema.

- En el caso anterior, podría considerarse la terapia de mantenimiento con PEG IFN a bajas dosis si existe un grado de fibrosis avanzado.

- Se deben aguardar los resultados con las nuevas opciones farmacológicas.

- Se tendrá en cuenta el trasplante hepático en los pacientes con EHT.

Referencia

1. Strader D, Wright T, Thomas D, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;38: 1147-1171
2. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon S, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965
3. Fried MW, Schiffman ML, Reddy kl, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* Vol 347 2002;347:975-982
4. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
5. Torriani, FJ Rodríguez Torres, M. Rockstroh J, et al (APRI-COT Study Group). Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-450.
6. Chung R, Andresen J, Volberding P, 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.
7. Vogel M Bienick B, Jessen H. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005;12:207-211.
8. Perez Olmeda M. Núñez M, Romero M, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV infected ts. *AIDS* 2003;2:1023-1028.
9. Soriano V, Pérez Olmeda M, Ríos P. Hepatitis C virus relapses after anti HCV Therapy are more frequent in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:351-353.
10. Soriano V, Núñez M, Camino N, Hepatitis C virus RNA clearance in HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C treated with pegylated Interferon plus ribavirin. *Antivir Ther* 2004;9:505-509.
11. Michielsen P, Bottieau E. Therapy of chronic hepatitis C in the setting of HIV coinfection *Act Gastroent Belg* 2005; 68:86-91.
12. Torriani, FJ Ribeiro RM, Gilbert TL, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus dynamics during HCV treatment in HCV/HIV coinfection. *J Infect Dis* 2003;188:1498-1507.
13. Short statement of the First European Consensus Conference on the treatment of Chronic Hepatitis C and B in HIV coinfecting patients (CO review March 11 2005) 1-2 March 2005. Paris. *J Hepatol* 42 N° 5 May 2005.
14. Jacobson IM, Russo, MW, Brown, RS, et al. Pegylated interferon alfa 2b with Chronic Hepatitis C: a trial in prior non responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers DDW 102nd annual mtg 4/01:120(5) suppl 1A 383.
15. Craxi A, Licatta A. Clinical Trials results of peginterferons in combination with Ribavirin. *Sem Liver Dis* 2003;23 (suppl 1).
16. Younossi ZM, Mullen KD, Hodnick S, et al. Triple combination of Interferon alfa 2B, Ribavirin and amantadine for treatment of Chronic Hepatitis C. *J Clin Gastroent* 2003; 36:427-30.
17. Herrine SK, Brown RS, Bernstein DE, et al. Peginterferon alfa 2a combination therapies in Chronic Hepatitis C patient who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard Interferon alfa 2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005;50:719-726.

18. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, et al. Safety and efficacy of interferon- ribavirin combination therapy to HCV-HIV coinfecteds: an early report. *Gut* 2000; 47:694-697.
19. Myers P, Benhamou Y, Bochet, M, et al. Pegylated interferon alfa 2b and ribavirin in HIV/ hepatitis C coinfecteds non-responders and relapsers to INF based therapy. *AIDS* 2004;18:75-79.
20. Shiffman ML, Hoffman CL, Contos MJ, et al. A randomized controlled trial of maintenance Interferon therapy for patients with Chronic Hepatitis C virus an persistent viremia. *Gastroenterol* 1999;117:1164-1172.

Tratamiento de las hepatitis virales en coinfectados HIV-HBV-HCV

Estela Manero, Bernardo Frider, Graciela Landeira

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Introducción

Los virus HIV, HBV y HCV comparten sus vías de transmisión, siendo los dos primeros más eficientes que el virus C en la transmisión sexual y perinatal. Existen pocos estudios acerca de la influencia del HBV sobre la historia natural de la infección HIV, y en los realizados luego de la introducción de la terapia HAART, tampoco se demostró ningún impacto sobre la progresión de la enfermedad HIV. Sin embargo, la infección HIV tiene influencias sobre la historia natural de la hepatitis por HBV y HCV, por alteración cuantitativa y cualitativa de la respuesta inmune, siendo esto un factor de riesgo importante en la progresión de la enfermedad hepática y en el desarrollo del HCC.¹⁻³

Existe poca información acerca de la prevalencia y tratamiento de la triple infección, por lo que deberán realizarse estudios prospectivos.

Tratamiento

Ningún Consenso hasta el momento ha considerado esta triple infección. Los esquemas terapéuticos están basados en pequeñas series y en la información obtenida del estudio de la coinfección HCV-HBV, la cual ya constituye un desafío terapéutico dada la falta de respuesta obtenida con los tratamientos habituales. La experiencia publicada es escasa, y en ge-

neral, se recomienda priorizar el virus dominante e indicar tratamiento para el virus que esté activo en ese momento.⁴ Existe una interacción entre ambos virus, predominando habitualmente la interferencia del HCV; cuando el HBV DNA es detectable inhibe la replicación del genoma del HCV aumentando la severidad de la enfermedad hepática. La determinación del HBV DNA y HCV RNA ayuda a identificar la infección dominante.⁵ La respuesta al interferón es menor en la hepatitis crónica C cuando se asocia a infección HBV oculta, determinada por la detección del HBV DNA en sangre o tejido hepático.⁶ Sin embargo, la respuesta al tratamiento combinado sería equiparable a la de los infectados sólo por el HCV, pudiendo unos pocos pacientes activar el HBV durante la terapéutica.⁷ La propuesta en estos casos sería de realizar control del HBV DNA. Cuando la actividad replicativa es de ambos virus, primero se recomienda la terapia para el HCV, a la cual no haremos referencia por desarrollarse exhaustivamente en otra sección de este Consenso; y si al tercer mes de tratamiento persiste la replicación del HBV, se agregará el tratamiento del HBV.^{8,9} El tratamiento deberá decidirse sobre la base de la necesidad o no del uso de terapia HAART y a la presencia de elevación de ALT, HBe Ag (+), y viremia HBV >105 copias/ml.

En pacientes que no requieren HAART ($CD4^+ > 350$ células/ mm^3) de inmediato, la elección debería ser:

-IFN alfa durante 6-12 meses.

-PEG IFN, el cual podría ser más efectivo, aunque no está demostrado en los pacientes con infección HIV.

-Adefovir dipivoxil, 10 mg/día.

-Entecavir, 1 mg/día (aún no disponible en la Argentina).

Cuando los pacientes deben recibir HAART ($CD4 < 350$ mm^3), las drogas recomendadas son 3TC o FTC (200mg/día) asociados a TDF.

El IFN está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada y en aquellos con cirrosis debe ser utilizado con especial cuidado.^{10,11}

El objetivo de los tratamientos será enlentecer o idealmente detener la progresión de la enfermedad hepática, evitando de esta manera el desarrollo de la cirrosis hepática y del HCC.

Conclusiones

1. Deberán realizarse estudios prospectivos para definir claramente las intervenciones terapéuticas en este grupo especial de pacientes, ya que en la actualidad existe poca información.

2. Estos pacientes suelen tener lesiones hepáticas más severas y mayor progresión a la cirrosis y al HCC.

3. Debe tratarse el virus en actividad.

4. La elección terapéutica debe tomarse cuidadosamente, teniendo en cuenta la diversidad de factores que intervienen en la triple infección.

Referencia

1. R Manfredi. HIV infection, antiretroviral therapy and hepatic function. Emerging epidemiological, pathogenetic and clinical issues, and their consequences on disease management (editorial). *AIDS* 2003;17:2253-2256.
2. Gaeta GB, Precone DE, Cozzi-Lepri A, Monforte A. Multiple viral infection, Session 7: Adicional Treatment Issues. 1st European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B y C in HIV Co-infected Patients. París, March 1-3-2005.
3. D Salmon and others. HIV patients co-infected with both HCV and HBV are at higher risk of death from liver disease than patients co-infected with HCV or HBV alone. Abstract 798 (poster). Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (11th CROI). February 8-11-2004. San Francisco, CA.
4. Zarski J-P, Bohn B, Bastle A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *Journal of Hepatology* 1998;28:27-33.
5. Nair S, Perrillo RP. Hepatitis B and C. In Zakin D, Boyer TH Eds. *Hepatology*. Philadelphia: Saunders; 2003;p959.
6. Zignego AL, Fontana R, Puliti S, et al. Relevance of inapparent coinfection by hepatitis B virus in alpha interferon-treated patients with hepatitis C virus chronic hepatitis. *J Med Virol* 1997;51:313.
7. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, et al. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2002;37:568.
8. Pontisso P, Gerotto M, Benvenuto L, et al. Coinfection by hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Antiviral Ther* 1998; 3:137.
9. Keefe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2004;2:87.
10. Gulick RM, Shafer RW, Thomas DL. HIV Management: The New York Course. Symposium held at the Millennium Broadway, NY April 29-30-2005
11. Soriano V, Puotti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HIV – HBV international panel. *AIDS* 2005;19:221-240.

Manejo de los efectos adversos del tratamiento de la hepatitis C

Esteban González Ballerga, Nora Fernández, Marcelo Losso

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Introducción

La prevención y el manejo de los efectos adversos (EA) del tratamiento en el paciente con coinfección HIV–HCV requiere no sólo del conocimiento de los efectos secundarios indeseables de la terapéutica combinada con Interferón peguilado (PEG IFN)-Ribavirina (RBV) para la hepatitis C, sino de las interacciones entre estas drogas y las del HAART, así como también de la hepatotoxicidad intrínseca de los ARV. La adherencia al tratamiento es un pilar fundamental de la efectividad terapéutica, por lo que el diagnóstico precoz y el manejo adecuado de los EA son esenciales para lograrla. Estos objetivos se alcanzan a través del trabajo asistencial interdisciplinario (hepatólogos, infectólogos, psiquiatras, clínicos, nutricionistas, especialistas en adicciones y grupos de autoayuda, entre otros) y de la educación de los pacientes, que incluye el conocimiento de la importancia de la adherencia, de los EA del tratamiento y de su manejo, de las pautas de alarma, y de la necesidad de controles.¹⁻⁴

Manejo de los efectos adversos del tratamiento con PEG IFN-RBV

Los EA más comunes son: síndrome pseudogripal (astenia, fiebre, mialgias, cefalea, hiporexia), alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia y plaquetopenia) y síntomas neuropsiquiátricos (depresión, irritabilidad e insomnio). Menos frecuentemente se observan síntomas gastrointestinales, hipotiroidismo y alteraciones oftalmológicas (retinitis hemorrágicas, neuritis óptica).^{2,3,5-12} Los EA serios motivaron la suspensión del tratamiento en un 12 a 17%, y la reducción de dosis en casi un 50% de los casos en estudios randomizados y controlados en pacientes coinfectados tratados con PEG IFN-RBV, proporción mayor a la observada en monoinfectados. (tabla 1)⁷⁻¹⁰

El síndrome pseudogripal se presenta en más del 80% de los tratados, sobre todo al principio del tratamiento. Otras causas también pueden ocasionar astenia como anemia, disfunción tiroidea y acidosis láctica (especialmente si se acompaña de mialgias y

vómitos). El paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos son útiles para el manejo del síndrome pseudogripal.⁷⁻¹⁰

Las alteraciones hematológicas son EA reversibles de particular relevancia en este grupo de pacientes. Éstas motivan la reducción de las dosis en 11 al 34% y la suspensión prematura del tratamiento hasta en un 3% de los casos en los estudios de referencia.⁷⁻¹⁰ En ensayos controlados, la reducción de dosis de IFNs por EA hematológicos fue significativamente mayor con la utilización de PEG IFN comparado con IFN (24 vs 5%).^{7,9} RBV produce anemia hemolítica en 40% de los pacientes tratados, la cual se puede exacerbar al asociarse al efecto mielosupresor del IFN. La eritropoyetina recombinante humana resulta útil tanto para mantener dosis eficaces de RBV en pacientes monoinfectados con HCV como para mejorar la anemia inducida por AZT en pacientes con infección HIV, por lo que su utilización constituiría una alternativa valiosa para el manejo de este EA.^{13,14,34}

Aunque la neutropenia asociada a PEG IFN es frecuente (7 a 27%), el desarrollo de infecciones bacterianas secundarias a ésta es rara (<2%).⁷⁻¹⁰ Si bien el uso de factores estimulantes de colonias para corregir la neutropenia severa por PEG IFN se aplica en la práctica asistencial, su impacto clínico aún no ha sido validado.^{4,15,16} La disminución del recuento absoluto de CD4+ observado durante el tratamiento con PEG IFN no tuvo impacto sobre la infección HIV.^{7,9,34,35}

Los criterios de seguridad empleados en los estudios fase III para reducción de dosis y discontinuación de tratamiento por EA hematológicos en hepatitis crónica C podrían ser una guía de utilidad en el manejo de los pacientes coinfectados.^{4,17,18}

Las alteraciones psiquiátricas asociadas a PEG IFN son frecuentes (30-40%) y la depresión (14-37%) tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. La formas mayores de depresión, la ideación y tentativa suicidas (<1%), requieren la suspensión inmediata de PEG IFN. El manejo de los EA psiquiátricos puede incluir: la evaluación de

los síntomas mediante la utilización de escalas y/o la consulta especializada, la prevención de la recaída de adicciones, la utilización de inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina para su tratamiento, y en ocasiones, la prevención de la depresión secundaria al uso de PEG IFN.^{7,9,19-21,36}

Debido al potencial teratogénico de RBV, debe asegurarse la anticoncepción hasta los 6 meses de finalizado el tratamiento. En mujeres fértiles es recomendable realizar una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar la terapia y ante períodos de amenorrea mayores a 5 días.^{4,18,22}

Es necesario monitorear trastornos tiroideos antes y durante el tratamiento, así como también la evaluación oftalmológica antes de iniciar el mismo y ante la aparición de trastornos visuales.^{11,12,15,23}

Manejo de los efectos adversos por interacción HAART y PEG IFN-RBV

La combinación de ddI y d4T se ha asociado a un aumento significativo del riesgo de toxicidad relacionada con alteraciones mitocondriales, como pan-

creatitis, acidosis láctica, fallo hepático y/o esteatosis hepática. La hiperlactacidemia sintomática se presenta en 2 a 5% de los pacientes que reciben ddI y/o d4T.^{7-10,24,27} El síndrome metabólico asociado al HAART puede empeorar durante el tratamiento; por lo tanto, también es necesario monitorear esta condición. Este EA puede empeorar por la pérdida de peso y tejido celular subcutáneo inducido por la asociación RBV-d4T (20%).^{7,23,28} En pacientes cirróticos tratados con RBV y ddI, sin o con d4T, se ha descrito la descompensación hepática durante el tratamiento.^{7,9,29}

La combinación AZT y PEG IFN-RBV potencia la aparición de anemia por sinergismo de los efectos hemolítico y mielosupresor.^{7-10,14,30,35}

El EFV puede provocar depresión, trastornos del sueño y pesadillas. Esto podría tener influencia en el desarrollo y empeoramiento de los síntomas neuropsiquiátricos.^{32,33} Debido a las interacciones que se traducen en incremento en los riesgos de toxicidad, debe valorarse cuidadosamente la indicación de ddI y AZT, así como el inicio o cambio de tratamiento

Tabla 1. Efectos adversos en pacientes con coinfección HIV-HCV tratados con PEG IFN-RBV.

	APRICOT	ACTG	RIBAVIC	Universitat de Barcelona Study
	PEG IFN 2a + RBV (9) (n=868)	PEG IFN 2a + RBV (10) (n=133)	PEG IFN 2b RBV (7) (n=412)	PEG IFN 2b RBV (8) (n=95)
EA serios (relacionados y no relacionados con el tratamiento)	17%	17%	32%	NI
Suspensión temprana por EA	15%	12%	17%	17%
Reducción de dosis de IFN por EA	PEG IFN 44% IFN 18%	NI	PEG 32% IFN 21%	PEG IFN 19% IFN 7%
Reducción de dosis de RBV por EA	43%	NI	23%	12%
Cambios de Recuento Absoluto de CD4+ (células/mm ³)	-157	-130	NI	-229
Cambios en el porcentaje de CD4	+3%	+3.5%	NI	Sin cambios
Variación de la Carga Viral HIV (log ₁₀ copias/ml)	- 0.70	NI	NI	Sin cambios
Descompensación hepática	total 2% F4 10%	0 %	total 2% F4 8%	0 %
Toxicidad mitocondrial	3%	NI	5%	2%
Depresión (todos los grados)	26%	14%	24%	37%

que incluya EFV en forma concomitante con la terapia con PEG IFN-RBV. Si existieran esquemas alternativos que no comprometan la eficacia, es recomendable su utilización.

La elevación de aminotransferasas puede deberse a múltiples factores relacionados a toxicidad con el HAART, PEG IFN, otros fármacos, drogas ilícitas, alcohol, reconstitución inmunológica, infección o reactivación de otros virus hepatotropos, esteatosis y sobrecarga de hierro. Si se atribuye esta alteración a toxicidad por el HAART su discontinuación es recomendable ante la presencia de síntomas o de elevación o grado 4 de aminotransferasas (\geq VN x10).^{14,15,23}

Referencia

- Pineda JA, Romero Gomez M, Díaz García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *hepatology* 2005; 41:779-789.
- Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa 2b to interferon alfa 2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
- Tanno H, Daruich J, et al. Consenso Argentino Hepatitis C 2004. *Acta Gastroentol Latinoam* 2005; (Supl 1).
- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, et al. Peg interferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Eng J Med* 2000;343:1673-1680.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-655.
- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, 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.
- Laguno M, Murillas J, Blanco J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with IFN-alpha-2b plus ribavirin for treatment of HIV-HCV co-infected patients. *AIDS* 2004;18:27-36.
- Torriani F, Rodríguez-Torres M, Rockstroh J, 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.
- Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-459.
- Ahmed, F, Jacobson, IM, Chen, ST, et al. Serious ophthalmologic events during pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: observations from the WIN-R trial. 54th Ann Meeting Am Assoc Study Liver Dis. *Hepatology* 2003; A1196.
- Farel C, Suzman D, McLaughlin M, et al. Serious ophthalmic pathology compromising vision HCV-HIV co-infected treated with peginterferon alfa-2b and ribavirin. *AIDS* 2004;18:1805-1809.
- Balan V, Schwartz D, George Y, et al. Erythropoietic Response to Anemia in Chronic Hepatitis C Patients Receiving Combination Pegylated Interferon-Ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2005;307:299-307.
- Brau N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus-coinfected patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Seminars in Liver Disease*. 2005;25:33-51.
- Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al (The ECC Jury). Short Statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis C and B in HIV Co-Infected Patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624.
- Kuritzkes, DR. Neutropenia, neutrophil dysfunction and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 2000;30:256-260.
- NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. www.nlm.nih.gov/pubs/cbm/hepatitis_c_2002.
- Wejtal R, Alaeus A, Fischler B, et al. Hepatitis C: Updated Swedish Consensus. *Scand J Infect Dis* 2003;35:445-451.
- Castéra L, Zigante, F, Bastie A, et al. Incidence of interferon alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:78-979.
- Scalori A, Apale P, Panizzuti, et al. Depression during interferon therapy for chronic viral hepatitis: early identification of patients at risk by means of a computerized test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:505-509.
- Gleason O, Yates W, Isbell M, et al. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 2002;63:194-198.
- USPI, Product Information. Peginterferon alfa-2a. Food and Drug Administration, 2005.
- Soriano V, Miro J, García-Samaniego J, et al. Consensus Conference on chronic viral Hepatitis and HIV infection: Update Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004;11: 2-17.
- Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, et al. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: The role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:41-48.
- Imperiale S, Lanes Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34: 283-287.

26. Den Brinker M, Wit F, Wertheim-van Dillen P, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-2902.
27. Anderson P, Kakuda T, Lichtenstein K, et al. The cellular pharmacology of nucleoside-and nucleotide-analogue reverse-transcriptase inhibitors and its relationship to clinical toxicities. *Clin Infect Dis* 2004;38:743-753.
28. Sulkowski M, Shruti M, David L, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005;19:585-592.
29. Mauss S, Valenti W, Larrey D, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV-HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004;18:2-25
30. Moore R. Anemia and human immunodeficiency virus disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Semin Hematol* 2000;37:18-23.
31. Dieterich D. Treatment of hepatitis C and anemia in human immunodeficiency virus-infected patients. *CID* 2003;27:533-541.
32. Spire B, Carrieri P, Garzot M, et al. Factors associated with Efavirenz discontinuation in a large community-based sample of patients. *AIDS CARE* 2004;16:558-564.
33. Blanch J, Martínez E, Rousaud A, et al. Preliminary Data of a Prospective Study on neuropsychiatric Side Effects After Initiation of Efavirenz. *JAIDS* 2004;27:336-343.
34. Suárez Anzorena F, Maffassanti I, Daruich J, et al. Embolización de la arteria esplénica para el tratamiento del Hiperesplenismo en cirrosis HCV. Congreso Argentino de Hepatología 2005. Abstract 8350.
35. Cavallaro S, Daruich J, Corti M, et al. Eventos adversos de la terapia con peginterferon alfa asociado a ribavirina en pacientes coinfectados HIV-HCV. Congreso Argentino de Hepatología 2005. Abstract 8351.
36. Bortot L, Cavallaro S, Manero E, et al. Depresión en pacientes portadores de hepatitis crónica C. Congreso Argentino de Hepatología 2005. Abstract 8352.

Interacciones farmacológicas en coinfectados

Horacio Jáuregui Rueda, Javier Toibaro

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

El tratamiento de alta eficacia (HAART) ha modificado significativamente la morbimortalidad de los pacientes con infección por HIV/SIDA.¹ Sin embargo, en los coinfectados con HCV, el HIV facilita la evolución hacia la cronicidad, pudiéndose observar hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma en tiempos más breves que en pacientes HIV no reactivos. Por lo tanto, los pacientes HIV reactivos coinfectados con el HCV requieren tratamiento para ambas infecciones con la posibilidad de aparición de alta tasa de interacciones medicamentosas.

El análisis de las interacciones medicamentosas resulta complicado, debido a que existen pocos estudios, la mayoría evalúa dos drogas, además la dife-

rencia estadísticamente significativa no siempre se refleja en la clínica, el número de reportes en estudios retrospectivos es bajo y los estudios realizados tienen una importante variabilidad.³

Sin embargo, estas interacciones potenciales no siempre se traducen clínicamente. Datos de un estudio realizado en Canadá entre 1995 y 1997 muestra que en la cohorte analizada existen interacciones potenciales en más del 75% de la población de pacientes HIV positivos; de las cuales clínicamente significativas fueron solamente el 25%.¹⁻²

Tanto el citocromo p 450 como la glicoproteína p o las proteínas transportadoras participan en la absorción, metabolismo y eliminación de los antirre-

trovirales y son los sistemas que se están estudiando más intensamente, ya que están implicados en la variabilidad inter e intraindividual de los niveles plasmáticos de las drogas; ya sea por interacción entre las mismas o por el polimorfismo genético de los sistemas.²⁻⁶

La glicoproteína p (P-gp) es una estructura que tiene 12 dominios de transmembrana con función ATP dependiente y participa en el eflujo de drogas de la célula.

La mayoría de las drogas que tienen afinidad por el CYP450 también se unen a la P-gp, y por lo tanto, interactúan a este nivel y pueden generar cambios significativos en los niveles de drogas.^{2,7,8}

Las drogas pueden actuar sobre estos sistemas como inductores, inhibidores o sustratos del mismo. El principal sitio de metabolización en la mayoría de los casos es el hígado y la mayoría de las reacciones oxidativas se llevan a cabo por el citocromo p450. El 95% de los fármacos son metabolizados en los citocromos: CYP 1A2, CYPC8/9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4/5.

Los antirretrovirales que se metabolizan por estos mecanismos corresponden a las familias de los inhibidores de la proteasa (IP) y de los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (INTR), por lo tanto, son fármacos con potencial interacción a este nivel,^{2,5,6,8,9} mientras que el AZT se metaboliza por glucuronización 2.

Los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (INTR) además pueden presentar interacciones medicamentosas a través del proceso de fosforilación intracelular mediado fundamentalmente por las kinasas y, las cuales son necesarias para la activación del fármaco.^{2,8,10}

La interacción a este nivel puede resultar en una disminución o en un aumento de los niveles de la droga trifosforilada con el consecuente riesgo de disminuir su efectividad o aumentar los riesgos de eventos adversos.^{2,8-12}

Interacciones farmacológicas en el tratamiento de la coinfección HIV-HCV

A pesar del impacto del HAART sobre la mortalidad de los pacientes con infección por HIV, no se ha observado estos efectos beneficiosos sobre la infección por el HCV.

El tratamiento de la hepatitis por virus C incluye la utilización de interferón(IFN) + rivabirina (RBV), las cuales tienen efectos sobre el HIV demostrado tanto *in vivo* como *in vitro* y pueden pre-

sentar interacciones con los antirretrovirales.

La RBV antagoniza la fosforilación de los dideoxynucleosidos pirimidínicos. Debido a que la RBV inhibe el pasaje de inositol monofosfato a GTP, se acumulan compuestos que forman parte de la vía metabólica, como por ejemplo ATP, AMP y ADP. El aumento en los niveles de ATP inhibe la timidilato kinasa responsable de la fosforilación de INTR, como por ejemplo D4T, DDC, 3TC, y por lo tanto puede disminuir los niveles de droga trifosforilada, la cual es la forma activa de la droga.^{13,14}

Sin embargo, se observó en un estudio en el cual los pacientes que recibían 1 ó 2 análogos nucleosidos pirimidínicos, potencialmente inhibidos por la RBV, la coadministración de esta última no modificó los niveles de carga viral de manera significativa.¹⁵

La RBV ingresa al glóbulo rojo por transporte activo para luego trifosforilarse, en este proceso se produce depleción del fosfato intracelular y posteriormente hemólisis de los glóbulos rojos, aunque no se ha observado relación lineal entre los niveles plasmáticos de RBV y la anemia.¹⁶ Sin embargo, datos preliminares que evaluaron el efecto de los análogos nucleosidos sobre la concentración plasmática de ribavirina mostraron que la coadministración de ABC, TDF, 3TC y D4T, no afecta los niveles plasmáticos de RBV, mientras que el AZT incrementa significativamente la concentración plasmática de RBV y podría constituir un mayor riesgo de anemia.^{10,14,16} Por lo tanto, en esquemas de tratamiento que incluyan RBV/AZT/IFN (este último también presenta toxicidad hematológica), podría existir un mayor riesgo de anemia, por lo que se aconseja en lo posible, evitar esta combinación o monitorear con hemogramas seriados.

A diferencia de la interacción previamente mencionada, la RBV puede favorecer la fosforilación del DDI y aumentar la posibilidad de toxicidad mitocondrial, aunque los estudios de farmacocinética muestran que no existen cambios en los niveles plasmáticos de ambas drogas.¹⁴⁻¹⁷

El aumento de la fosforilación del DDI se produce debido a que la RBV aumenta los niveles de IMP por inhibición de la vía metabólica que genera GTP, este aumento de los niveles de IMP favorece la fosforilación de DDI y por lo tanto, aumenta los niveles intracelulares del DDI trifosforilado.¹⁷⁻¹⁹

Tampoco se observaron influencia en los niveles plasmáticos cuando se asoció RBV/Tenofovir.²⁰ Por lo tanto, como la RBV inhibe la fosforilación intracelular de AZT, DDC y D4T *in vitro* (no existen

datos que avalen esta teoría *in vivo*), y puede favorecer la fosforilación del DDI lo cual podría resultar en un incremento del riesgo de toxicidad mitocondrial, se recomienda evitar las combinaciones antes mencionadas.

No se observaron cambios en los niveles plasmáticos de RBV ni de interferón cuando se utilizan estas dos drogas combinadas, aunque se debe tener en cuenta el perfil de toxicidad similar hematológico.

Drogas inmunosupresoras

El aumento de la expectativa de vida en los pacientes con tratamiento antirretroviral determinó que la indicación de trasplante de órganos se haya revisado en los últimos años. En el mundo existen series de casos de trasplante hepático en los cuales también se estudiaron las posibles interacciones entre las drogas utilizadas.²¹

Existe poca experiencia en la interacción entre drogas inmunosupresoras y los antirretrovirales.

En el caso de la ciclosporina la interacción se puede producir tanto a nivel del citocromo p450 como de la glicoproteína p, y existe información en pacientes transplantados de la asociación con nelfinavir (NFV), saquinavir (SQV), nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV).²²⁻²⁴

En el caso de los inhibidores de proteasa se ha observado aumento en los niveles de la ciclosporina y de los IP.

En un estudio farmacocinético donde se combinó ciclosporina y saquinavir, los niveles plasmáticos de SQV aumentaron, mientras que los de ciclosporina en dosis de 150 mg aumentaron varias veces su concentración plasmática. Al disminuir la dosis de ciclosporina a 75 mg, los niveles de esta última fueron similares a los niveles que se observa cuando se administra ciclosporina 150 mg sin SQV.²⁴

Aunque la información es escasa, cuando se asoció EFV y ciclosporina se observó una disminución en los niveles de ciclosporina, mientras que la coadministración con nevirapina mostró poca variación en los niveles plasmáticos de nevirapina y un aumento en los niveles de ciclosporina.^{22,23}

La experiencia con Tacrolimus cuando se lo utiliza en combinación con NFV (reportes de casos), muestra aumento en los niveles plasmáticos del inmunosupresor sin afectar la concentración plasmática del nelfinavir y del inmunosupresor.^{25,26}

Cuando se estudió en combinación con ritonavir/saquinavir se observó aumento en los niveles de tacrolimus.²⁵⁻²⁶

Se recomienda monitoreo de los eventos adversos,

asi como tambien realizar controles de los niveles plasmáticos y, de ser necesario, ajustar las dosis del inmunosupresor.

Con respecto a los corticoides en dosis inmunosupresoras, la interacción se produce a nivel del citocromo p450 y se ha observado una disminución en los niveles plasmáticos de los IP e INNTR y aumento de los niveles de los corticoides.^{25,28}

Conclusiones

Considerando que la información es escasa, se aconseja:

1. Evitar, en lo posible, la combinación DDI/RBV por la potencial toxicidad mitocondrial.
2. Evitar, en lo posible, la coadministración de AZT/RBV por el riesgo de toxicidad hematológica (anemia), la cual se puede incrementar con la utilización de interferón.
3. Si bien no existen datos concluyentes *in vivo* acerca de la interacción RBV/D4T, se recomienda el monitoreo de eficacia y efectos adversos de ambas drogas considerando los datos obtenidos *in vitro*.
4. Utilizar, si es posible, TDF, 3TC y ABC.
5. El trasplante hepático es un escenario posible en el contexto actual y las interacciones potenciales de las drogas que se utilizan en esta situación se encuentran en estudio.

Referencia

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigator. N Engl J Med 1998;338:853-860.
2. Piscitelli SC and Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 2001;344.
3. Linda Q, Philip G. CYP3A regulation: from pharmacology to nuclear receptors. Drug metabolism and disposition 2001;25.
4. Hochman JH, Chiba M, Nishime J, Yamazaki M and Lin J H. Influence of P-glycoprotein on the transport and metabolism of indinavir in caco-2 cells expressing cytochrome P-450 3A4. JPET 2000;292:310-318.
5. Spiririvas V Middlemas D, Flynn P, Fridlan D. Human immunodeficiency virus protease inhibitors serve as substrates for multidrug transporter proteins MDR1 and MRP1 but retain antiviral efficacy in cell lines expressing these transporters. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1998; 3157-3162.

6. Jones K., Bray P, Khoo H, Davey R, Rhiannon E, Ward S, Back D. P-glycoprotein and transporter MRP1 reduce HIV protease inhibitor uptake in CD4 cells: potential for accelerated viral drug resistance? *AIDS* 2001;15:1353-1358.
7. Desta Z, Xiaojiong Zhao, Jae-Gook Shin and Flockhart DA. Clinical Significance of the Cytochrome P450 2C19. Genetic Polymorphism *Clin Pharmacokinet* 2002;41:913-958.
8. de Maat MMR, Ekhart GC, Huitema ADR, Koks CHW, Mulder JW and Beijnen JH. Drug interactions between antiretroviral drugs and co-medicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:223-282.
9. Smith PF, DiCenzo R and Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:893-905.
10. Flaerty JF, Kearney BP, et al. Co-administration of tenofovir DF (TDF) and Didanosine (DDI): A pharmacokinetic and safety Evaluation. 41Th ICAAC. Chicago 2001 abstract I-1729.
11. Kottlil S, Polis MA, Kovacs JA. HIV infection, hepatitis C infection and HAART. *JAMA* 2004;292.
12. Lee W and Dieterich D. Challenges in the management of HIV and hepatitis C virus co-infection. *Drugs* 2004;64:693-700.
13. Back DJ, Hoggard PG, Gareth J, Wild M, Barry MG. Drug interactions with zidovudine phosphorylation in vitro. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1995;39:1376-1378.
14. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Effect of ribavirin on didehydrothymidine phosphorylation in vitro: a concentration- dependent interaction. *AIDS Res Hum Retrovir* 1998;14:1661-1667.
15. Morsica G, Bona A, Foppa C, Sitia G, Finazzi R, Lazzarin A. Ribavirin therapy for chronic hepatitis C does not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under retroviral treatment. *AIDS* 2000;14:1656-1658.
16. Tod M, Farcy-Afif M, Stocco J, Boyer N, Bouton V, Sin`e-gre Mand Marcellin P. Pharmacokinetic/pharmacodynamic and time-to-event models of ribavirin-induced anaemia in chronic hepatitis C. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:417-428 Original Research Article 2005.
17. Japour J, et al. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro, 1996;13:235-246.
18. Samaniego, Romero M, Olmeda M, Soriano V. Management of chronic hepatitis C in patients co infected with HIV. *Drug Safety* 2004;27:7-24.
19. Khakoo, Glue P, Grellier L, Wells B. Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: Assessment of possible pharmacokinetics and pharmacodynamics interactions: *Br J Clin Pharmacol*, 1998;46:563-570.
20. BP Kearney*1, Y Benhamou1,2, J Flaherty1, J Sayre1, K Yale1, G Currie1, J Shah and A Cheng Gilead Sci, Inc, Foster City, CA, USA and 2Group Hosp. Pitie-Salpetriere, Paris, France Tenofovir Pharmacokinetics in Hepatic Impairment and Drug Interaction Potential with Agents Used to Treat Viral Hepatitis. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections poster 600 Khakoo, Glue P, Grellier L, Wells B. Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: Assessment of possible pharmacokinetics and pharmacodynamics interactions: *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:563-570.
21. Neff G W *, Sherman K E *, Eghtesad B and Fung J. Review article: current status of liver transplantation in HIV-infected Patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:993-1000.
22. Stock P Rolland M, Carlson L. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus infected patients a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003;76:370-375.
23. Tseng A, Nguyen M, Cardella C, Humar A. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002;15:505-506.
24. Brinkman K, et al. *Ann Intern Med* Vol 1998;129:914-915.
25. Schvarcz, Robert1 4; Rudbeck, Gabriella2; Soderdahl, Gunnar2; Stahle, Lars3 Schvarcz, et al. Interaction between nelfinavir and tacrolimus after orthoptic liver transplantation in patient coinfectd with HIV and hepatitis C virus (HCV). *Transplantation* 2000;69:2194-2195.
26. Funero E, García F, Gatell J. Immunosuppressive drugs as an adjuvant to HIV treatment. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004;53:415-417.

Tratamiento del hepatocarcinoma en pacientes coinfectados HIV-HCV

Gustavo Podestá, José Curciarello, Marcelo Silva

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Previo al desarrollo de la temática específica que nos ocupa, creemos conveniente repasar el concepto del término “Consenso”: “consentimiento o acuerdo entre las personas de una sociedad determinada en torno a un tema de interés general, en base a opiniones fundamentadas en la evidencia personal o científicamente fundadas”.

Con dicho criterio es que se realizó una búsqueda de la literatura científica utilizando como buscador al “pubmed” y como palabras claves “hepatocarcinoma en HCV/HIV” y “tratamiento”. Se efectuó la revisión sistemática de 101 trabajos publicados.

Solamente 6 trabajos abarcaron la temática de HCC en coinfectados. De estos 6 trabajos solo 3 se refirieron en algún momento a aspectos limitados del tratamiento del HCC. El resto desarrollan temas vinculados a la historia natural de la hepatopatía y a aspectos terapéuticos no vinculados al hepatocarcinoma.

En un trabajo retrospectivo García-Samaniego y col, evaluaron las características de pacientes coinfectados HIV-HCV y HCC de tres centros de referencia y las compararon con un grupo control de pacientes con HCV y HCC sin coinfección con HIV.

Solo siete pacientes con HCC y coinfección fueron identificados, 6/7 eran menores de 45 años, dos de ellos estaban coinfectados también con HBV y HDV, y el tiempo medio estimado de desarrollo de HCC fue de 17.8 años. Salvo en uno de los pacientes que desarrolló HCC después de padecer SIDA, en los restantes el HCC se presentó en pacientes con HIV y recuento de CD4+ <500 células/mm³ pero sin enfermedad marcadora. Ninguno de los pacientes fue sometido a tratamiento potencialmente curativo (cirugía o trasplante) y solo dos tuvieron terapias paliativas: uno quimioembolización y el segundo inyección percutánea de alcohol, con resultados muy dispares no permitiendo efectuar recomendación alguna. Más aún, la mortalidad global fue muy elevada (74%) a las 36 semanas de seguimiento. Los autores concluyen que en coinfectados el

riesgo de HCC es a menor edad y en un lapso menor de transcurrida la cirrosis, con una tasa anual de riesgo de HCC de 1-4 %.¹

Puoti M y col, presentaron recientemente otra revisión retrospectiva efectuada en forma cooperativa entre varios centros italianos y españoles. Un total de 41 pacientes coinfectados HIV-HCV y HCC fueron identificados y comparados con un grupo control de pacientes con HCC asociado a HCV sin HIV. El análisis uni y multivariado demostró asociación entre la coinfección con HIV y la presencia de tumores más avanzados (infiltrantes, multicéntricos, extrahepáticos) al momento del diagnóstico inicial. Un 60% de ellos no tuvieron oportunidad de recibir tratamiento alguno y solo se les administró soporte paliativo, porcentaje estadísticamente superior al 32% del grupo control (p=0.02). Solo dos pacientes tuvieron la opción de ser resecados, mientras que los otros 14 fueron sometidos a inyección percutánea de alcohol, radiofrecuencia ablativa, y/o embolización transarterial. La sobrevida global al año fue del 28% en los coinfectados, siendo del 57% en los HIV negativos. A diferencia del trabajo anterior, en éste se pudo evaluar y demostrar estadísticamente que la administración de alguna forma de tratamiento impactaba favorablemente en la expectativa de sobrevida al año. En el subgrupo de tratados la sobrevida al primer y segundo año fue del 51% y 41%. Mientras que en los no tratados la sobrevida anual fue del 11% y a los dos años nula. En este trabajo no se analiza la sobrevida en función del tipo de alternativa terapéutica utilizada.²

Al igual que en el estudio de García-Samaniego, Puoti también encuentra que los pacientes coinfectados presentan HCC a edades más tempranas que los no coinfectados. Este período de latencia más corto, su mayor tasa de ocurrencia y curso más agresivo, sugieren que deberían establecerse estrategias de pesquisa más efectivas que las actuales. Además, proponen efectuar tratamiento antiviral contra el HCV a fin de prevenir la cirrosis y el HCC.

Por último, Nashurima Y y col, reportan dos ca-

sos de pacientes coinfectados hemofílicos con cirrosis y HCC que fueron sometidos a resecciones hepáticas. Los autores comentan aspectos específicos de la coinfección que debieran considerarse previo a la toma de una decisión quirúrgica. Entre ellos destacan el riesgo de contagio al personal interviniente en la cirugía y el posible impacto de la severidad de la infección por HIV en la morbimortalidad del procedimiento. Sugieren, en base a estadísticas de otros reportes, que la tasa de transmisión del HIV en este medio es menor que la del HCV y HBV: 0.2-0.4%, 1-10% y 6-30% respectivamente. En relación a la morbimortalidad asociada a la severidad de la infección por HIV, sugieren que las resecciones pueden efectuarse aún con valores de CD4+ <500 células/mm³, en tanto no haya evidencias clínicas de SIDA y el paciente se encuentre en buen estado clínico general.³

Conclusiones

La mayoría de los trabajos referentes a coinfección HIV-HCV se refieren a su historia natural y la mayor predisposición a desarrollar cirrosis y HCC en tiempo menor que en los no coinfectados con HIV.

Es escaso el material publicado en la actualidad sobre coinfección y HCC, sobre todo aquel referido al tratamiento del HCC. Por lo tanto, de acuerdo a la definición de la palabra “consenso” solo nos queda por proponer pautas basadas en experiencias muy limitadas. Deberíamos sugerir el llevar adelante estudios que: 1) establezcan definitivamente si el tratamiento antiviral del HCV reduce o no la tasa de desarrollo de HCC en esta población en particular; y 2) una estrategia de detección de HCC más agresiva que en los pacientes HCV positivos cirróticos no coinfectados que permita una detección precoz del mismo. Entonces sí sería posible establecer la efi-

cacia comparativa de las distintas terapias curativas como paliativas entre ambas poblaciones y así sí definir un consenso al respecto. Las terapias disponibles para HCC en pacientes no co-infectados como ser: ablativas, endovasculares, resectivas, incluyendo el trasplante hepático; deben ser consideradas en esta población también.

Referencia

1. García Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Carbo J, Asensi V, Soriano V. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterology* 2001;96:179-183.
2. Puoti Massimo, Raféale Bruno, Vincent Soriano, Francesco Donato, Giovanni Battista Gaeta, Gian Paolo Quinzan, Davide Precone, Humberto Gelatti, Victor Aseni and Emanuela Vaccher for de HCC Cooperative Italian- Spanish Group. Hepatocellular carcinoma en HIV infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004;18:2285-2293.
3. Yoichi Nashimura, Shuichi Ishiyana, Kazuki Kawashima, Hiromune Shimamura, Takayuki Yamaki and Hidemi Yamauchi. Operated hepatocellular carcinoma in two HIV and HCV- positive hemophilic patients. *J Hepatobiliary Pancreatic Surs* 2004;11:207-210.
4. Jennifer R. Kramer, Thomas Giordano, Julianne Sochek, Peter Richardson, Lu-Yu Hwang. The effect of HIV coinfection on risk o cirrosis and hepatocellular carcinoma in U.S. Veterans with HCV. *Am J Gastroenterology* 2005; 100:50-63.
5. Thomas Giordano, Jennifer Kramer. Cirrosis and HCC in HIV infected veterans with and without the hepatitis C virus. *Arch Intern Med* 2004;164:2349-2354.
6. Santiago Moreno, Jesús Fortún, Carmen Quereda, Ana Moreno, M Jesús Perez- Elias, Pilar Martín- Davila. Liver Transplantation in HIV- Infected Recipients Liver Transplantation 2005;11:76-81.

Trasplante hepático en pacientes coinfectados HIV-HCV

Adrián Gadano, Horacio Aziz, Sandra Macias, Federico Villamil

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

El advenimiento del HAART ha determinado una caída significativa de la mortalidad global en los pacientes con infección HIV, con la consiguiente prolongación de la sobrevida.¹⁻⁴ Ello se ha visto acompañado por un aumento creciente de la mortalidad directamente vinculada a la enfermedad hepática crónica, al punto que la misma se ha convertido en una de las principales causas de muerte en estos enfermos.^{5,6} Dentro de este marco, la demanda de trasplante hepático para pacientes con infección HIV se ha hecho presente en los últimos años y se estima que se incrementará progresivamente.

Hasta hace poco tiempo los pacientes con infección HIV eran excluidos de la posibilidad de acceder a un trasplante hepático, debido a que en la era pre-HAART, el trasplante en este grupo se caracterizó por una rápida evolución de la enfermedad por HIV;^{1,7} reforzando la teoría de que la inmunosupresión postrasplante exacerbaba el estado de inmunocompromiso propio de estos enfermos. Si bien varios reportes señalaban que sobrevidas prolongadas del paciente y del injerto eran posibles, la progresión de la enfermedad por HIV se convirtió en la principal causa de muerte en el post-trasplante.^{1,7-10} Así es como, en una de las series más extensas reportadas en la era pre-HAART, en la que se evaluaron los resultados del trasplante hepático en 11 pacientes con infección HIV en el hospital Paul Brousse entre 1985 y 1993, la sobrevida a 7 años fue de tan solo un 36%, significativamente inferior a la sobrevida del 70% en pacientes trasplantados HIV negativos en igual período.⁷

Con el advenimiento del HAART, la situación se modificó sustancialmente para los enfermos con infección HIV con hepatopatía avanzada y comenzaron a publicarse reportes de pacientes que fueron trasplantados con HAART pre y/o postrasplante. Aunque los casos reportados pertenecen a distintas instituciones, los criterios para acceder al trasplante fueron bastante similares en todos ellos. En general, los candidatos no debían tener una historia previa o reciente de infecciones oportunistas (IOs), y debían

presentar recuentos de CD4+ >100 células/mm³ y niveles plasmáticos de carga viral HIV <50 copias/ml.

Así, en 1999, se publica la primera experiencia exitosa en un paciente hemofílico con coinfección HIV-HCV, trasplantado bajo HAART.¹² Reportes adicionales a este fueron publicados posteriormente.^{13,14}

En 2001, Prachalias y col, publican la experiencia inicial del King's College con 5 pacientes trasplantados con infección HIV, donde se plantea por vez primera el concepto que el pronóstico en pacientes coinfectados HIV-HCV podría ser peor que en aquellos trasplantados por otras etiologías. La evolución de 2 pacientes coinfectados HIV-HBV fue muy buena, pero los resultados en los 3 restantes que estaban coinfectados con HCV fueron pobres (2 fallecidos por recurrencia temprana del HCV).¹⁵ Estos datos se han confirmado en un estudio reportado por el mismo grupo, en el que refieren que de 14 pacientes con infección HIV trasplantados HIV, todos aquellos HCV negativos sobrevivieron (seguimiento medio mayor de 365 días), mientras que 5 de los 7 HCV positivos fallecieron, 4 por recurrencia precoz del HCV y 3 por complicaciones vinculadas a toxicidad por HAART.¹⁶

La Universidad de California también evaluó sus resultados sobre 14 pacientes trasplantados con infección HIV, de los cuales 4 fueron trasplantes hepáticos y el resto renales. De los 4 trasplantados hepáticos, tres se encontraban vivos al momento de la publicación y uno había fallecido por recurrencia del HCV.¹⁷

La experiencia inicial de la Universidad de Miami (n=6) y la Universidad de Pittsburg (n=10) fue reportada inicialmente en forma conjunta por Neff y col. Del total, 14 se encontraban vivos al momento de la publicación, con un seguimiento medio de 2 años postrasplante. Dos de los pacientes incluidos presentaban recuentos de CD4+ pre-trasplante inferiores a 100 células/mm³. Seis (38%) presentaron rechazo celular agudo en el postrasplante inmediato

y la mayoría de los coinfectados con HCV presentaron recurrencia en el injerto. Sin embargo, la supervivencia global y del injerto a 1 y 2 años fue similar a la observada en pacientes HIV negativos trasplantados por igual indicación. En los dos pacientes fallecidos la causa de muerte se relacionó con el tratamiento del rechazo y sus complicaciones infecciosas.¹⁸

Posteriormente, la Universidad de Pittsburg presentó los resultados de 24 enfermos con infección HIV trasplantados. La supervivencia a 12, 24 y 36 meses fue de 87, 72 y 72%, respectivamente, similar a la de pacientes HIV negativos. Los factores predictores de mala evolución en trasplantados con infección HIV fueron: la intolerancia al tratamiento ARV, un recuento de CD4+ postrasplante <200 células/mm³, una carga viral HIV >400 copias/ml postrasplante y la coinfección con HCV.¹⁹

El Hospital Paul Brousse, por su parte, revisó su experiencia en 7 pacientes trasplantados entre 1999 y 2002 con coinfección HIV-HCV, con un seguimiento medio de 14 meses. Uno falleció a los tres meses postrasplante y los sobrevivientes presentaron recurrencia del HCV en el injerto. Sobre la base de estos resultados, asumieron que el trasplante es posible en pacientes coinfectados con HCV, siempre que se respeten criterios de selección estrictos.²⁰

Pese a estos últimos resultados, la frecuencia de publicaciones que refieren una peor evolución en aquellos enfermos coinfectados con HCV, por recurrencia de la infección en el injerto -más precoz y más agresiva-, ha dado lugar a evaluar la posibilidad de emplear esquemas inmunosupresores libres de esteroides con el objetivo de mejorar los resultados en esos pacientes e intentar disminuir las complicaciones infecciosas. Rafecas y cols, de *l'Hospitalet de Llobregat* de Barcelona, han publicado su experiencia en 4 trasplantados hepáticos con coinfección HIV-HCV utilizando un esquema inmunosupresor a base de Ciclosporina A (CyA) asociada a Basiliximab, sin esteroides. El seguimiento medio fue de 17±8 meses. Ningún paciente presentó IOs y sólo uno presentó un episodio de rechazo que requirió tratamiento con pulsos de esteroides. Tres presentaron recurrencia del HCV en el injerto, motivo por el cual iniciaron tratamiento con IFN-RBV, con negativización del HCV RNA, en uno de ellos.²¹

Por otro lado, la Universidad de Tokio ha publicado el único reporte de un paciente hemofílico con infección HIV coinfectado con HCV que fue trasplantado con un donante vivo relacionado. Esta modalidad de trasplante en pacientes HIV negativos

ha sido vinculada por algunos autores como una situación de mayor riesgo de recurrencia más precoz y severa del HCV. A pesar de ello, la evolución del enfermo fue favorable, si bien recibió en forma precoz (2 meses postrasplante) tratamiento con IFN-RBV, con negativización del HCV RNA.²²

Es de destacar que en nuestro país ya existe una experiencia preliminar reportada por Aziz y cols, quienes trasplantaron 2 pacientes coinfectados con HCV bajo criterios de selección estrictos objetivándose una evolución favorable en los primeros meses postrasplante, con complicaciones similares a las presentadas en la población HIV negativa.²³

En ninguno de los estudios evaluados se observó un aumento en la frecuencia de rechazo o de complicaciones infecciosas en trasplantados con infección HIV respecto a aquellos HIV negativos. Por otro lado, aún faltan estudios más extensos, prospectivos, con un mayor tiempo de seguimiento y con biopsias hepáticas protocolizadas para determinar el impacto de la coinfección HIV-HCV en la morbimortalidad de estos enfermos y para definir la mejor estrategia terapéutica.

Asimismo, se ha enfatizado la necesidad de ajustar los esquemas HAART en estos pacientes para prevenir las interacciones farmacológicas con los agentes inmunosupresores. Existen numerosas referencias en la literatura que apuntan a interacciones positivas o negativas con las drogas inmunosupresoras, más específicamente con Tacrolimus.²⁴⁻²⁶ Muchos IP se eliminan por metabolismo biliar e inhiben las isoenzimas 3A del citocromo P450, resultando en niveles elevados de Tacrolimus o CyA. Por su parte, los INNTR pueden por el contrario inducir a esta isoenzima, mientras que drogas como EFV combinan simultáneamente efectos de inducción e inhibición. Dada esta variabilidad de efectos, se insiste en la necesidad de un monitoreo intensivo de los niveles de CyA y Tacrolimus, en especial ante cualquier modificación en el esquema HAART.

El nivel óptimo de inmunosupresión en pacientes trasplantados con infección HIV es aún desconocido, aunque probablemente sea semejante al de los HIV negativos. Se ha postulado incluso que la CyA podría tener un impacto beneficioso en el esquema inmunosupresor de estos enfermos, ya que podría interferir con el target primario y los receptores celulares del HIV.²⁷ De igual manera, también se están explorando las posibilidades del Micofenolato en el control del HIV.^{28,29}

En conclusión, la restricción del acceso de los en-

fermos con infección HIV al trasplante hepático se ha fundamentado en la mayor mortalidad de éstos en el postrasplante, debido a una rápida progresión de su enfermedad HIV. A la luz de los resultados reportados, la caída en la mortalidad de estos pacientes tras la introducción del HAART permitiría sospechar que éste ya no sea un argumento de peso. Por este motivo, y ante la necesidad de contar con información uniforme en cuanto a seguridad y eficacia del trasplante tanto renal como hepático en pacientes con infección HIV, a mediados de 2003 se ha iniciado un reclutamiento multicéntrico internacional para aclarar los puntos que aún no han sido suficientemente clarificados.³⁰ Los resultados de este estudio son esperados por la comunidad médica con la finalidad de evaluar la conducta más adecuada en aquellos que, con su enfermedad HIV controlada, están en riesgo por su enfermedad hepática.

Referencia

1. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer S, et al. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990;49:354-358.
2. Hogg RS, Yip B, Kully C, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple drug antiretroviral regimens. *CMAJ* 1999;160:659-665.
3. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: The EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-296.
4. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
5. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-497.
6. Soriano V, Martín-Carbonero L, García-Samaniegi JK, et al. Mortality due to chronic viral liver disease among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;33:1793-1795.
7. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, et al. An observational study of 11 french transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clinical Infectious Diseases* 1994;19:854-859.
8. Neff G, Jayaweera D, Tzakis A. Liver transplantation for HIV-infected patients with end-stage liver disease. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2002;7:114-123.
9. Ragni M, Bontempo F, Lewis J. Organ transplantation in HIV-positive patients with hemophilia. *N Engl J Med* 1990;322:1886-1887.
10. Jacobson S, Calne R, Wreghitt T. Outcome of HIV infection in transplant patient on cyclosporin. *Lancet* 1991;337:794.
11. Vanhems P, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, et al. Long-term survival without immunosuppression in HIV-positive liver-graft recipient. *Lancet* 1991;337:126.
12. Ragni MV, Dodson SF, Hunt SC, et al. Liver transplantation in a hemophilia patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1999;92:1113.
13. Gow PJ, Mutimer D. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:291-292.
14. Tolan D, Davies M, Millson C. Fibrosing cholestatic hepatitis after liver transplantation in a patient with hepatitis C and HIV infection. *N Engl J Med* 2001;345:1781.
15. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver transplantation in adults co-infected with HIV. *Transplantation* 2001;72:1684-1688.
16. Norris S, Taylor C, Muiesan P, et al. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: The impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl* 2004;10:1271.
17. Stock PG, Roland ME, Carlson L, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003;76:370-375.
18. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003;9:239-247.
19. Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;188:1412-1420.
20. Vittecoq D, Teicher E, Merad M, et al. Liver transplantation: Is it possible in HIV/HCV co-infected patients? *Pathol Biol (Paris)* 2003;51:525-527.
21. Rafecas A, Rufi G, Figueras J, et al. Liver transplantation without steroid induction in HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004;10:1320.
22. Sugawara Y, Makuuchi M, Morisawa Y, et al. Living donor liver transplantation in a patient with HIV. *Nippon Rinsho* 2002;60:803-804.
23. Aziz H, Jacob N, Bianco G, et al. Trasplante hepático en pacientes HIV positivos en Argentina. Congreso AAEEH, junio 2005.
24. Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, et al. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation* 1999;68:307-309.
25. Schvarz R, Rudbeck G, Soderdahl G, et al. Interaction between nelfinavir and tacrolimus after orthotopic liver transplantation in a patient co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV). *Transplantation* 2000;69:2194-2195.
26. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, et al. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol* 1998;38:106.

27. Roland ME, Stock PG. Review of solid organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75:425-429.
28. Margolis D, Heredia A, Gaywee J, et al. Abacavir and mycophenolic acid, an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, have profound and synergistic anti-HIV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:362.
29. Chapuis AG, Paolo Rizzardi G, D'Agostino C, et al. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med* 2000;6:762.
30. Roland ME, Lo B, Braff J, Stock PG. Key clinical, ethical and policy issues in the evaluation of the safety and effectiveness of solid organ transplantation in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2003;163:1773-1778.

◆ C - CONCLUSIONES

Introducción

Desde la introducción del HAART, en 1996, la historia de la infección HIV ha cambiado radicalmente. Se ha observado una disminución significativa de las infecciones oportunistas y de la mortalidad, así como también una mejoría en la calidad y expectativa de vida de estos enfermos. Por otro lado, la prevalencia del HCV en pacientes con infección HIV es habitualmente elevada debido a que comparten vías de transmisión.

Recientemente, se ha producido un importante avance en el conocimiento de la coinfección HIV-HCV que comprende los aspectos epidemiológicos, virológicos, interacciones entre ambas patologías y hepatotoxicidad por ARV en estos enfermos, así como también se ha evidenciado un progreso significativo en el diagnóstico, en el tratamiento de la hepatitis C y en el manejo de los efectos adversos de la terapia.

Con el objeto de adecuar el conocimiento a las realidades de la Argentina, la Asociación Argentina para el Estudio del Hígado, la Sociedad Argentina de Infectología y la Sociedad Argentina de SIDA, han patrocinado y organizado en forma exclusiva este Consenso, sin la participación de la industria farmacéutica ni diagnóstica.

El Comité Organizador invitó a participar a miembros de las tres Sociedades que trabajan en esta área y organizó una reunión de dos (2) días, con el objetivo de responder las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la prevalencia del HCV, del HIV y de la coinfección HIV-HCV en Argentina?
2. ¿Se deben estudiar los grupos en riesgo? ¿Cómo?
3. ¿Cuáles son los métodos diagnósticos actuales? ¿Cuándo y cómo se deben emplear?
4. ¿Cuál es la historia natural de la coinfección HIV-HCV?
5. ¿Qué cuidados se deben emplear para evitar la transmisión?
6. ¿Cuándo, a quién y cómo se debe tratar la hepatitis C en la infección HIV?
7. ¿Cuáles son y cómo se deben manejar los efectos adversos del tratamiento?
8. ¿Cuál es el rol del trasplante hepático en la coinfección HIV-HCV? ¿Está indicado? ¿A quién se debería trasplantar y cuáles serían las variables a considerar?

Epidemiología

Epidemiología del HCV

En la Argentina no hay estudios que permitan conocer la prevalencia de la infección por HCV en población general. Las fuentes disponibles provienen de datos de bancos de sangre en los que la determinación del anti HCV es obligatoria desde el año 1993. Los informes reportados al CNRL de la ANLIS C G Malbrán mostraron una prevalencia de 0.67% en 2004. El único estudio realizado en población general se llevó a cabo en la localidad de Derqui, Buenos Aires, donde se encontró anti HCV en el 0.87% de los individuos. En estudios por demanda espontánea en grandes poblaciones se hallaron prevalencias de anti HCV que oscilaron entre 2.8% y 5.6%, (como ya se mencionó en detalle en los Consensos previos sobre HCV); y en pequeñas poblaciones, con sospecha de elevada endemidad, se comprobó 5.6% en O' Brien, Buenos Aires y 4.9% en Weelwright, Santa Fe. Estas cifras se incrementan cuando se estudian poblaciones vulnerables, como UDIVs (54.6%) y hemodializados (entre 18% y 24%).

Epidemiología del HIV

En la Argentina, el Programa Nacional de SIDA, a fines de 2003, estimó que aproximadamente 120.000 personas viven con HIV-SIDA, y de éstas, alrededor de un 65% desconocen su estado. Por otro lado, también en 2003, este mismo Programa informó una prevalencia del 0.3% en embarazadas. En 2004, los datos de bancos de sangre reportados al CNRL mostraron un porcentaje de anti HIV de 0.19%.

Epidemiología de la coinfección HIV-HCV

La infección HCV está significativamente asociada a la infección con HIV en la población de VSV (5.8%), UCNI (43.8%) y en UDIVs (88.3%).

En nuestro medio la coinfección HIV-HBV-HCV oscila entre 28% (UDIVs de la calle) y 40% (pacientes con infección HIV en centros de referencia de atención infectológica), cuando se considera al anti HBc como marcador de infección por HBV.

Se requieren estudios de base poblacional con tamaños de muestras adecuados que permitan estimar las prevalencias de estas infecciones en población general y en grupos vulnerables (VSV, UDIVs, TS, UCNI, ITS, etc.). Estos estudios deben contemplar

la determinación de HBsAg, anti HBc, anti HCV y anti HIV. También es necesario realizar pesquisas que permitan estimar la incidencia de estas infecciones.

Se debe estimular el cumplimiento de las normativas oficiales sobre la notificación de estas patologías (HCV al SI.NA.VE y HIV/SIDA al Programa Nacional de SIDA).

Prevención

Las actividades de prevención primaria son las más importantes para reducir el riesgo de estas infecciones. Debería realizarse un trabajo continuo sobre la calidad de la sangre a transfundir, incluyéndose tanto la búsqueda permanente de metodologías que acorten el período de ventana a la mínima expresión posible, así como una mayor rigurosidad en la selección del donante y en la información a las poblaciones con alto riesgo de transmisión. Se deberían implementar programas sustentables de prevención en la población general. Esto implica idoneidad técnica en el desarrollo e implementación de las estrategias, aceptabilidad social y viabilidad política. Dado que las principales vías de transmisión para la adquisición de estas infecciones son la sexual, la parenteral y la vertical, se deben desarrollar estrategias dirigidas a las poblaciones vulnerables, con especial énfasis en la reducción de riesgos que incluyan educación, evitar el intercambio de jeringas y agujas, y uso del preservativo, entre otras medidas.

Se debe garantizar el cumplimiento de normativas con respecto al diagnóstico y tratamiento de las embarazadas con infección HIV. Se recomienda sistematizar la realización del anti HCV a todas las embarazadas con infección HIV para garantizar el seguimiento adecuado del recién nacido y su madre.

Profilaxis de las hepatitis virales en pacientes coinfectados HIV-HCV

El estudio de las hepatitis A, B y C debe solicitarse en la evaluación inmediata posterior al diagnóstico de infección HIV. En esta población la vacunación para HAV y HBV es efectiva, aunque requiere de estrategias especiales según el estado inmunológico. Debe ser vacunado todo paciente con serología negativa para hepatitis A (anti HAV IgG) y hepatitis B (HBsAg y anti HBs).

Vacuna para la hepatitis A

Los pacientes con hepatitis crónica por virus C tienen un riesgo incrementado de desarrollar hepa-

titis fulminante y muerte asociada a superinfección por el virus de hepatitis A, por lo que en la población de coinfectados HIV-HCV se recomienda la vacunación.

El esquema de vacunación recomendado es de dos dosis separadas por un intervalo de 6-12 meses. Se recomienda realizar el control serológico a partir de las 4 semanas de haber finalizado el esquema. El porcentaje de respuesta a la vacuna varía entre 50 y 68%. Este resultado está asociado al nivel de CD4+ al momento de la vacunación, disminuyendo en forma significativa en aquellos pacientes con un nivel de CD4+ <200 células/mm³.

En los No respondedores, no es de utilidad el incremento en el número de dosis de la vacuna. Estos pacientes deben ser revacunados una vez que se haya logrado el aumento en el número de CD4+, como consecuencia de la reconstitución inmune luego del HAART.

La vacunación es segura y no tiene impacto en la progresión de la enfermedad por HIV.

Vacuna para la hepatitis B

La vacunación en esta población reduce el riesgo de infección aguda, y en aquellos con enfermedad hepática crónica, la posibilidad de desarrollar insuficiencia hepática. El porcentaje de respuesta a la vacunación varía en función del número de CD4+, siendo de 87% en pacientes con CD4+ >500 células/mm³ y sólo 33% en aquellos con CD4+ entre 200-500 células/mm³. En pacientes con recuento de CD4+ >500 células/mm³ el esquema que se recomienda es con dosis convencional: 10-20 µg (dependiendo de la presentación comercial) a tiempo 0 (T0), 1 y entre 6-12 meses.

En aquellos con recuento de CD4+ entre 200 y 500 células/mm³ se debe iniciar un esquema intensivo: T0, 1, 2 y 12 meses.

Los pacientes con CD4+ <200 células/mm³ deben recibir primero HAART y luego (una vez que el recuento de CD4+ sea >200 células/mm³) iniciar el esquema de vacunación.

En todos los casos se debe realizar control del título de anti HBs a las cuatro semanas de haber finalizado la vacunación.

Los pacientes con respuesta insuficiente (anti HBs <10 UI/l) deben recibir dosis adicionales o un nuevo ciclo de vacunación con una dosis de 40 µg, según el siguiente esquema: T0, 1, 2 y 6-12 meses. Aquellos que alcanzaron una inmunización exitosa deben ser evaluados anualmente con anti HBs titu-

lado. Si éste fuese <10 UI/l, deben indicarse dosis adicionales. Cuando no se obtuviese respuesta, en los que se verifique conductas de riesgo para infección por HBV, deben investigarse anualmente anti HBc y HBsAg.

En los pacientes con anti HBc (+) aislado se recomienda el esquema completo de vacunación.

Vacuna combinada para hepatitis A y B

En los pacientes con serología negativa para hepatitis A y B y recuento de $CD4+ >500$ células/ mm^3 , se recomienda la vacunación combinada (HAV y HBV) según el siguiente esquema: T0, 1 y 6 meses. Para aquellos pacientes con recuento de $CD4+ <500$ células/ mm^3 se sugiere un plan de vacunación A y B por separado, siguiendo las recomendaciones ya descritas.

Las hepatitis se deben prevenir mediante el consejo continuo en relación con el sexo seguro. Se recomienda la utilización de preservativo en el caso de sexo oral, anal y vaginal.

En los UDIVs el asesoramiento debe ser aún mayor; aconsejando, además de la utilización de jeringas y agujas descartables, no compartir el equipo de inyección, incluyendo recipientes y filtros u otros empleados en la preparación de la sustancia.

Se debe poner énfasis en lograr adherencia para completar el esquema de vacunación, así como los controles serológicos posteriores.

Los programas de reducción de riesgo para usuarios de drogas disminuyen la transmisión de virus sin aumentar el consumo.

También debe proveerse consejo y material adecuado para el correcto descarte de jeringas y agujas empleadas para la aplicación de drogas ilegales, así como las usadas en terapéutica.

Métodos de diagnóstico y seguimiento para HCV y HIV

Anticuerpos anti HCV (ELISA)

Prueba de elección para la búsqueda de infección por HCV. Detecta anticuerpos de clase IgG. Existe un período de ventana serológico variable que oscila habitualmente entre 1 y 3 meses y que puede alcanzar incluso hasta 6 meses. En pacientes coinfectados con HIV con bajo recuento de $CD4+$, puede producirse una demora de la seroconversión. El anti HCV no puede utilizarse como marcador de infección aguda, salvo que se compruebe su seroconversión.

Se debe indicar la relación de positividad (Rp) del resultado y los valores de referencia mínimo y máximo. Valores bajos de Rp (menores de 2 a 3.8, según el ensayo utilizado) podrían representar resultados falsos positivos, dependiendo de la población en estudio y del contexto clínico del paciente.

Anticuerpos anti HCV (RIBA-LIA)

Ensayo suplementario al ELISA que discrimina los anticuerpos contra diferentes antígenos virales. Su aplicación es limitada y se restringe a confirmar un resultado positivo de ELISA de baja relación de positividad y/o viremia no detectable.

Un resultado por RIBA o LIA negativo en pacientes con ELISA positivo indica un resultado falso positivo de este último.

HCV RNA cualitativo en suero o plasma

Existen métodos no comerciales (*in house*) y comerciales.

El ensayo sólo informa resultados Positivo o No detectable.

Debe indicarse la sensibilidad (límite inferior de detección) del ensayo contra un estándar internacional de HCV RNA.

Se recomienda el uso de métodos comerciales que garanticen una sensibilidad controlada (25-50 UI/ml, según la marca comercial).

Genotipo de HCV

Sólo se determina en pacientes con HCV RNA (+) y que van a recibir terapia antiviral. Es imprescindible realizar esta determinación antes de iniciar la terapia.

Carga viral de HCV RNA

Se encuentran aprobados por ANMAT los siguientes métodos: Amplicor HCV Monitor v 2.0 (Manual y Cobas)-(Roche Diagnostics®), NASBA HCV cuantitativo (Biomérieux®) y Versant Quantiplex HCV RNA v 3.0 (Bayer Diagnostics®).

Se debe informar el valor de la carga viral y, por tanto, corresponde realizar las diluciones necesarias hasta llegar al valor definido de viremia (no se deben informar los resultados como “mayor al límite máximo de detección”).

Se sugiere utilizar siempre el mismo método, para su uso en el estudio previo a la terapia y en el control intratratamiento. Se recomienda que en la descripción del análisis el médico solicite la metodología a utilizar y el motivo de su pedido (cuantifica-

ción pretratamiento o intratratamiento).

Una carga viral no detectable no implica ausencia de viremia. Puede existir viremia no detectable por un método cuantitativo, mientras que con ensayos cualitativos de mayor sensibilidad el resultado puede ser detectable.

Su determinación sólo debe realizarse en pacientes que recibirán tratamiento antiviral y se aplica en la determinación basal pretratamiento e intratratamiento como herramienta de evaluación de respuesta virológica temprana en la semana 12 en pacientes con genotipos 1 y 4.

Antígeno Core (HCV Core), (ELISA)

Su utilidad en la práctica clínica aún está en discusión. Deberá ser evaluado como marcador en infección aguda, así como también su correlación con la viremia y su aplicabilidad en bancos de sangre. No hay experiencia documentada de su uso en el país.

Anticuerpos Anti HIV

El algoritmo de diagnóstico comienza con las pruebas de tamizaje (ELISA o aglutinación).

Todo resultado repetidamente reactivo o discordante debe confirmarse por técnicas suplementarias, WB o LIA.

El diagnóstico de la infección por HIV se obtiene mediante un resultado positivo por WB o LIA. Se recomienda emplear el criterio del CD-C/ASTPHLD (2 de los siguientes 3 anticuerpos: anti p24, anti gp41 y anti gp160/120). Es importante que en el informe figure el detalle de los anticuerpos negativos y positivos y el criterio de interpretación.

Resultados indeterminados por WB o resultados reactivos por ELISA con WB negativo pueden sugerir seroconversión temprana y deben confirmarse mediante el seguimiento con muestras ulteriores.

El empleo de los tests rápidos sólo es aconsejable para aquellas situaciones de intervención. Debido a su baja sensibilidad durante la seroconversión, su uso no excluye el estudio posterior mediante el algoritmo convencional.

Ag p24 (ELISA)

Su aplicación se limita al diagnóstico de transmisión perinatal (menores de 18 meses), tamizaje en bancos de sangre y evaluación de una posible seroconversión.

DNA Proviral cualitativo

No hay métodos comerciales disponibles. Se han desarrollado métodos no comerciales para el diagnóstico de infección perinatal en centros especializados.

HIV RNA cualitativo

Método comercial: Nuclisens QL (Biomerieux®). Aplicación: se restringe al diagnóstico de infección perinatal y evaluación de seroconversión temprana.

Carga Viral de HIV

Se encuentran aprobados por ANMAT los siguientes métodos: Amplicor HIV Monitor v 1.5 (Manual y Cobas)-(Roche Diagnostics®), Nuclisens QT (Biomerieux®) y Versant Quantiplex HIV RNA v 3.0 (Bayer Diagnostics®).

Se aconseja el seguimiento del paciente por una misma técnica, dadas las diferencias entre los resultados que pueden observarse entre los distintos métodos.

El informe debe contener la técnica empleada y el rango de cuantificación. El resultado debe expresarse en copias/ml y en log10.

No es aconsejable el empleo de estas técnicas para el diagnóstico de la infección, ya que las mismas no han sido desarrolladas ni evaluadas para esta aplicación.

Historia Natural

Historia natural de la hepatitis C

Las hepatitis agudas por HCV son habitualmente asintomáticas. Las formas graves son infrecuentes.

Hasta un 85% de los pacientes pueden evolucionar a la cronicidad y un 20 a 35% progresan a la cirrosis en un período de alrededor de 30 años. En estos últimos, el riesgo de progresión hacia formas descompensadas a los 5 años es del 18% y el desarrollo del HCC tiene una incidencia anual del 2 al 8%.

El HCC también puede presentarse en alrededor del 1.5% al año en pacientes con estadio de fibrosis 3 (score METAVIR).

Esta evolución y la mortalidad asociada es el resultado, fundamentalmente, del desarrollo de una fibrosis progresiva que varía marcadamente entre los diferentes pacientes.

Son múltiples los cofactores que influyen en la

progresión de la fibrosis y en la historia natural, siendo la presencia de la infección HIV uno de los más destacados. Otros son: edad >40 años en el momento de la infección, sexo masculino, consumo de alcohol >30 g por día, esteatosis asociada o no a síndrome metabólico, insulinoresistencia y hepatitis B.

Historia natural de la infección HIV

La historia natural de la infección por HIV se divide en diferentes estadios: transmisión viral, infección primaria (síndrome retroviral agudo) e infección crónica (asintomática o sintomática).

Las manifestaciones clínicas del síndrome retroviral agudo son variables e inespecíficas, pudiendo ir desde una infección asintomática a una enfermedad severa; inclusive, una infección oportunista.

La infección crónica se caracteriza por un largo período de latencia clínica con replicación viral continua y persistente, y declinación progresiva del recuento de linfocitos CD4+.

De acuerdo con el nivel del recuento de CD4+, se presentarán diferentes enfermedades oportunistas y complicaciones asociadas.

Con el HAART actual se ha observado una significativa disminución de la morbimortalidad asociada al HIV.

La enfermedad hepática asociada a los virus B y C es una causa importante de hospitalización y muerte en estos pacientes.

Historia natural de la coinfección HIV-HCV

El HIV altera la historia natural de la hepatitis C, eleva la carga viral HCV, favorece la transmisión, acelera la progresión de la fibrosis, aumenta aproximadamente 3.6 veces el riesgo de desarrollo de cirrosis e incrementa la aparición del HCC.

En las infecciones agudas la resolución espontánea es menor que en la población sin infección HIV, observándose sólo entre un 5 a 10% de los coinfectados y aún en un porcentaje menor, en aquellos que cursan con recuento de CD4+ bajo.

En las infecciones crónicas aumenta la severidad de la fibrosis hepática: la inmunodepresión marcada (CD4+ <200 células/mm³), la ingesta alcohólica >30 g/día y una edad de adquisición de la infección mayor a 25 años. Sin embargo, también se ha observado la evolución rápida de la fibrosis en ausencia de estos cofactores.

El intervalo de tiempo entre la adquisición de la infección por HCV y el desarrollo de cirrosis es significativamente menor entre los coinfectados.

Con la indicación de HAART habitualmente se observa una menor progresión de la fibrosis; la única excepción parecería ser el uso de Nevirapina.

Hasta el presente no se ha demostrado que el virus de la hepatitis C tenga un impacto negativo en la progresión y en la sobrevida de la infección por HIV. Todavía se discute el impacto del HCV en la reconstitución inmune por el HAART.

En la coinfección HIV-HCV se ha observado una progresión acelerada a la cirrosis y al HCC. Durante la era HAART, con la prolongación de la sobrevida, el riesgo de desarrollar HCC es 5 veces mayor que en la población mono infectada, detectándose a edades más tempranas y con un menor tiempo de infección.

El tratamiento del HCC es un factor predictivo independiente en la mejoría de la sobrevida.

El seguimiento de pacientes coinfectados debe realizarse con controles más precoces de AFP y ecografía abdominal que en la población de mono infectados (3-6 meses), para detectar precozmente la aparición de HCC.

Recomendaciones:

1. En pacientes con hepatitis crónica se deben evitar y corregir los factores de riesgo asociados con una progresión más rápida de la fibrosis hepática.
2. Los pacientes con cirrosis deben efectuar endoscopia digestiva alta cada uno o dos años para pesquisar la presencia de várices esofágicas.
3. En los pacientes con fibrosis avanzada (Estadio F3 del *score* METAVIR) o cirrosis ya constituida se sugiere investigar AFP y ecografía abdominal en un lapso menor a 6 meses, al igual que los pacientes con infección HIV-HBV-HCV.
4. La indicación de HAART debe efectuarse de acuerdo con las recomendaciones actuales.
5. Se sugiere evitar el uso de Nevirapina.

Tratamiento de la infección HIV

Las recomendaciones de inicio de HAART en los pacientes coinfectados HIV-HVC son las mismas que para los pacientes infectados sólo con HIV, con excepción de las contraindicaciones que se describen más abajo. El HAART tiene una influencia beneficiosa en la evolución de la enfermedad por HCV. Se puede observar un aumento inicial de los niveles del HCV RNA y de las enzimas hepáticas.

Se ha observado que con una buena adherencia al HAART las enzimas hepáticas pueden retornar a niveles basales.

Al nivel nacional se siguen las siguientes recomendaciones para iniciar HAART en los pacientes con infección HIV:

Tabla 1. Indicaciones para la iniciación de la terapia antirretroviral en pacientes infectados crónicamente por HIV.

Categoría Clínica	CD4+ (células/mm ³)	Carga Viral (copias/ml)	Recomendación
Sintomático	Cualquier Valor	Tratamiento	
	<250		
Asintomático	>250 - <350	>100.000	Realizar controles de CD4+ cada 2 meses o indicar tratamiento
		<100.000	Realizar controles de CD4+ cada 2 meses y considerar tratamiento
	>350	>100.000	Realizar controles de CD4+ cada 2 meses y considerar tratamiento
		<100.000	No tratar

Tabla 2. Terapia antirretroviral: tratamiento inicial.

2 INTR + 1 INNTR o 2 INTR + 1 IP asociado a ritonavir	
Alternativo	• 2 INTR+ IP • 3 INTR

No existe suficiente evidencia para contraindicar ninguno de los antirretrovirales utilizados actualmente para el tratamiento de pacientes coinfectados por HIV-HCV, excepto la Nevirapina, como ya se mencionó.

En la coinfección con HBV debería incluirse Lamivudina o Emtricitabina junto a Tenofovir, en el esquema antirretroviral.

Tratamiento de la hepatitis C

Selección de pacientes coinfectados para el tratamiento de la hepatitis C

Todo paciente coinfectado HIV-HCV es candidato potencial a recibir tratamiento de la hepatitis C.

Evaluaciones previas al tratamiento

Todo paciente seleccionado para tratamiento debe ser evaluado previamente con:

1. Hemograma completo con recuento de plaquetas, función tiroidea, lipidograma y autoanticuerpos.
2. Carga viral y genotipo del HCV.
3. Conductas adictivas.
4. Estado nutricional.
5. Estado de salud mental (cuando fuese necesario).
6. Examen oftalmológico.
7. Evaluación cardiopulmonar.
8. Biopsia hepática: se recomienda su realización, debido a que ésta puede brindar información adicional que puede ser de utilidad en la conducta terapéutica.

Decisiones Terapéuticas

1. Como ya se mencionó, todo paciente coinfectado HIV-HCV es candidato potencial a recibir tratamiento de la hepatitis C.
2. Los coinfectados con recuento de CD4+ ≥ 200 células/mm³ deben ser tratados con PEG IFN – RBV, a menos que exista una contraindicación para el uso de RBV.
3. En aquellos con recuento de CD4+ <200 células/mm³ debe priorizarse el tratamiento HAART hasta mejorar y estabilizar los niveles de CD4+.
4. En aquellos pacientes con valores persistentes y estables de CD4+ (<200 células/mm³ - >100 células/mm³) con HIV RNA no detectable e infección HIV clínicamente estable, se sugiere tratar la hepatitis C.

Tratamiento de la hepatitis C en coinfectados HIV-HCV

Por la complejidad que tienen los pacientes coinfectados HIV-HCV, deben ser seguidos por equipos interdisciplinarios (infectólogos, hepatólogos, clínicos, psiquiatras, nutricionistas, enfermeros, asistentes sociales, entre otros, de acuerdo con las necesidades de cada caso), para lograr un mejor manejo de los efectos adversos y de las interacciones medicamentosas, y obtener una mayor adherencia a la terapia. Este equipo debe seguir al coinfectado en todas las etapas de la enfermedad (pre, intra y post-tratamiento).

La experiencia indica que los grupos de ayuda y autoayuda colaboran en el apoyo del paciente y su grupo familiar, logrando una mayor contención,

una mejor calidad de vida y una mayor adherencia al tratamiento.

Se requiere, además, garantizar la provisión ininterrumpida de los fármacos y respetar la indicación del profesional.

Todos los pacientes coinfectados, agudos o crónicos, son candidatos potenciales a recibir tratamiento con la asociación Interferón Peguilado (PEG IFN)-Ribavirina (RBV), esquema considerado el estándar terapéutico actual. La dosis de PEG IFN alfa2b 12 kDa es de 1.5 µg/Kg por semana y la de PEG IFN alfa2a 40 kDa es 180 µg por semana; en ambos casos asociado a RBV 800 a 1200 mg diarios (de acuerdo al genotipo). Se reserva el uso sólo de PEG IFN para aquellos pacientes que presenten contraindicación para recibir RBV.

Los enfermos con recaída o no respondedores que no hubiesen recibido el tratamiento combinado en dosis y tiempo adecuados, son pasibles de retratamiento.

Tratamiento de la hepatitis aguda C

Los enfermos con hepatitis aguda C que no erradicen espontáneamente el HCV RNA sérico a las 12 semanas de iniciada las manifestaciones clínicas o los hallazgos de laboratorio, deben recibir tratamiento. Se recomienda tratar con PEG IFN solo, o con la asociación PEG IFN-RBV, durante un período de 24 a 48 semanas. La evaluación de la respuesta debe realizarse con HCV RNA (método cualitativo) al final del tratamiento y a los seis meses de finalizado.

Tratamiento de la hepatitis crónica y cirrosis compensada HCV

El período de tratamiento es de 48 semanas, independientemente del genotipo del HCV. Sin embargo, falta definir si la prolongación del tiempo de la terapia en los portadores de genotipos 1 y 4 aumenta el porcentaje de RVS. La terapia con PEG IFN-RBV no tiene un impacto negativo en la evolución de la enfermedad por HIV.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Respuesta virológica: HCV RNA no detectable en suero (método cualitativo). La respuesta virológica se evalúa intratratamiento (semana 12 y/o semana 24), al finalizar la terapia y a los 6 meses.

Respuesta Viroológica Precoz (RVT): HCV RNA no detectable o descenso $\geq 2 \log_{10}$ del valor inicial (método cuantitativo). En el caso de obtenerse un

descenso $\geq 2 \log_{10}$ en la semana 12 sin negativización del HCV RNA, se debe reiterar la evaluación de la viremia en la semana 24 (por un método cualitativo). Si el HCV RNA persiste detectable, se define al paciente como No respondedor.

Respuesta de Fin de Tratamiento: negativización del HCV RNA (método cualitativo) al final del tratamiento.

Respuesta Viroológica Sostenida (RVS): HCV RNA (método cualitativo) no detectable a los 6 meses de finalizada la terapia.

La RVT tiene valor predictivo sobre la RVS. En aquellos casos en los que no se observa RVT, se debería suspender el tratamiento. Sin embargo, cuando el enfermo es portador de una fibrosis avanzada o cirrosis, se puede continuar la terapia hasta completar las 48 semanas con el objetivo de enlentecer o prevenir la progresión de la hepatopatía.

En los pacientes que presentan RVS el seguimiento a largo plazo debe hacerse con una determinación de HCV RNA (método cualitativo) anual o ante cualquier evento clínico que lo justifique. En los pacientes con cirrosis también deben realizarse los controles periódicos para la detección de las complicaciones de ésta.

Tratamiento de las hepatitis virales en coinfectados HIV-HBV-HCV

No hay información disponible, por lo que es imprescindible realizar estudios prospectivos.

Se recomienda tratar el virus con actividad replicativa dominante, manteniendo una estrecha vigilancia sobre el otro virus involucrado.

Manejo de los efectos adversos del tratamiento de la hepatitis C

El perfil de seguridad de la combinación PEG IFN-RBV en el coinfectado es similar al observado en el mono infectado y las pautas recomendadas para su manejo son similares en ambas poblaciones. No se ha observado que PEG IFN comprometa la respuesta inmunológica del paciente coinfectado. Paracetamol, eritropoyetina recombinante humana, factores estimulantes de colonias e inhibidores de la recaptación de serotonina, son herramientas útiles para el manejo de los efectos secundarios del tratamiento en el coinfectado, con el objetivo de asegurar el mantenimiento de dosis terapéuticas óptimas.

La adherencia al tratamiento es un pilar fundamental de la efectividad terapéutica en el paciente coinfectado. Para lograrla, el diagnóstico precoz y el

manejo adecuado de los efectos adversos del HAART y del tratamiento para la hepatitis C, son esenciales. Estos objetivos se alcanzan a través del trabajo asistencial interdisciplinario y de la educación de los pacientes, la cual incluye conocer la importancia de la adherencia, los efectos adversos y de su manejo, las pautas de alarma y la necesidad de controles periódicos.

Interacciones farmacológicas en coinfectados

Debido al mayor riesgo de hiperlactacidemia sintomática en pacientes que reciben D4T, ddI o AZT asociados a PEG IFN-RBV, se aconseja evitar su uso concomitante. La combinación AZT con PEG IFN-RBV puede incrementar la presencia de anemia. En pacientes con antecedentes de depresión debe tenerse precaución con el uso concomitante de EFV y PEG IFN.

Hepatotoxicidad en pacientes coinfectados

La hepatitis C es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hepatotoxicidad por antirretrovirales. Para definir hepatotoxicidad se recomienda respetar los criterios ya establecidos que la gradúan de 1 a 4.

Debe tenerse en cuenta que los pacientes coinfectados pueden tener múltiples causas de enfermedad hepática o alteraciones bioquímicas aisladas antes y durante el tratamiento, por lo que para adoptar conductas terapéuticas se sugiere considerar la presencia de manifestaciones clínicas, relación entre dosis y tiempo de exposición, y alternativas terapéuticas.

La biopsia hepática puede ser útil para definir diagnósticos diferenciales de toxicidad hepática. El hallazgo histológico compatible con microesteatosis o daño por hipersensibilidad puede avalar el diagnóstico de toxicidad hepática.

Se recomienda la suspensión del tratamiento ante la presencia de manifestaciones clínicas de lesión hepática aguda o hiperlactacidemia sintomática, o ambas.

Los INNTR, en particular la Nevirapina, tienen mayor potencial hepatotóxico en coinfectados.

Tratamiento del Hepatocarcinoma

La historia natural del HCC en los pacientes coinfectados HCV-HIV no es bien conocida. Sin embargo, existen reportes que señalan la posibilidad de mayor incidencia de HCC en estadios más precoces de la enfermedad hepática, así como también de una

evolución más agresiva. Esto podría tener implicancias en la estrategia de detección temprana de esta complicación, sugiriéndose la pesquisa con AFP y ecografía abdominal en estadios no cirróticos de la enfermedad hepática, e incluso que podría realizarse en intervalos inferiores a los aplicables para la población con hepatitis C sin infección por HIV (<6 meses).

Se considera que los pacientes con coinfección HIV-HCV y HIV-HBV-HCV –sin o con HAART–, deben ser candidatos a recibir los mismos tratamientos para el HCC que la población con mono infección HCV.

Sobre la base de la experiencia en la población con mono infección HCV, el tratamiento del HCC incluye tratamientos potencialmente curativos (radiofrecuencia, inyección percutánea de alcohol, termoablación, resección quirúrgica o trasplante hepático) y terapias que, aún sin potencial curativo, puedan incrementar la sobrevida de los pacientes como la quimioembolización arterial.

La experiencia con estos tratamientos en coinfectados es escasa, pero los resultados obtenidos hasta la actualidad sugieren que los que acceden a terapias para el HCC podrían beneficiarse con un aumento en la sobrevida.

La elección del tratamiento a indicar es individual y se debe sustentar en las características del tumor, de la enfermedad hepática y del estado del paciente en relación con su enfermedad por HIV.

Trasplante hepático

El trasplante hepático constituye la única alternativa terapéutica definitiva en determinados pacientes infectados por HIV que presentan enfermedad hepática terminal por infección HCV.

La experiencia acumulada hasta la actualidad indica que la supervivencia a los 3 años del trasplante hepático es similar a la de los pacientes con mono infección por HCV.

Criterios de transplantabilidad:

1. Criterios relacionados con la enfermedad hepática

No difieren de los aplicables a la población de pacientes mono infectados por HCV. Los criterios son los siguientes: cirrosis hepática con *score* de Child-Pugh ≥ 7 o cirrosis descompensada con alguna de las siguientes complicaciones: ascitis, ictericia, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal, HCC que cumple con los crite-

rios de trasplantabilidad de Milán (un nódulo ≤ 5 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm, sin enfermedad extrahepática o invasión vascular), valoración psiquiátrica y social favorable.

2. Criterios relacionados con la infección HIV

Linfocitos CD4+ >100 células/mm³, HIV RNA no detectable o suprimible con HAART, ausencia de antecedentes de infecciones oportunistas a excepción de tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. En estos casos se requiere recuento de CD4+ >200 células/mm³ y 6 meses sin evidencias de complicaciones. En la actualidad no existe experiencia suficiente con el resto de las infecciones oportunistas y los tumores relacionados con la infección por el HIV como para realizar recomendaciones.

Adicionalmente debiera exigirse una abstinencia a la heroína y cocaína de 2 años de duración, entendiéndose que estos pacientes ya estarían, en cuanto a la dependencia, en recuperación sostenida. Ocasionalmente, se puede considerar la inclusión de estos pacientes en lista de espera para trasplante antes de este plazo, en función de la evaluación psiquiátrica individualizada. En el caso del alcohol, se requiere un período de abstinencia de 6 meses, debido a la alta tasa de recaídas en el post-trasplante.

Debido a la progresión acelerada de la enfermedad hepática en los coinfectados HIV-HCV, es re-

comendable su derivación temprana a un centro de trasplante para su evaluación.

La modalidad del trasplante, así como los criterios de adjudicación de órganos en estos pacientes, no deben diferir de los aplicables en monoinfectados por HCV.

No existen evidencias de que en los pacientes coinfectados se presente una mayor frecuencia de complicaciones en el post-trasplante inmediato, ni en lo que respecta a la incidencia de rechazo celular agudo, ni de complicaciones infecciosas. Los principales problemas del período post-trasplante son las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los ARV y los inmunosupresores, lo que dificulta el manejo de dosis adecuadas de estas últimas, por lo que se requiere un monitoreo más frecuente. Con respecto al tratamiento del rechazo, el mismo debe ajustarse a los lineamientos empleados en el manejo en pacientes monoinfectados por HCV. Las estrategias dirigidas a controlar la recurrencia de la hepatitis C deben ser prioritarias, debido a que la recidiva de ésta es el principal condicionante de una evolución desfavorable en el post-trasplante alejado. La experiencia en estos pacientes con PEG IFN-RBV, hasta el momento actual, es escasa.

No existen evidencias en cuanto a la posibilidad de una mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas o tumores en pacientes con infección HIV que reciben un trasplante hepático.