

GUIA PARA EL MANEJO CLINICO Y TERAPEUTICO DE LOS
PACIENTES CON VIH/SIDA COINFECTADOS CON HEPATITIS
B Y C CRONICA



PROGRAMA NACIONAL SIDA/ITS
Caracas, Julio 2008

AUTORIDADES

Jesús Mantilla.
Ministro del Poder Popular para la Salud.

Dra. Nancy Pérez.
Vice-Ministra de Salud Colectiva.

Dra. Aleida Rivas.
Directora General de Programas de Salud.

Dra. Deisy Matos.
Coordinadora Programa Nacional de SIDA/ITS.

Caracas, 2008

Programa Nacional de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida e Infecciones de Transmisión Sexual (PNSIDA/ITS).
Dirección de Programas de Salud, Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS),
Venezuela.

Centro Simón Bolívar, Torre Sur, Piso 2, Oficina 212.
www.mpps@gob.ve

**GUIA PARA EL MANEJO CLINICO Y TERAPEUTICO DE LOS PACIENTES
CON VIH/SIDA COINFECTADOS CON HEPATITIS
B Y C CRONICA**

Impreso y Hecho en Venezuela.
Para la reproducción parcial o total de esta Guía será necesario contar con la autorización del PNSIDA/ITS del MPPS.

INDICE

Carátula	1
Autoridades	2
Autores/miembros del consenso	3
Indice	4
Coinfección Hepatitis B (VHB) y VIH	5
Algoritmo diagnóstico en infección crónica por VHB	5
Objetivos y consideraciones del tratamiento	6
Escenarios probables	8
Tratamiento: escenarios probables	8
Coinfección Hepatitis C (VHC) y VIH	10
Evaluación del paciente	10
Indicaciones y regimenes de tratamiento	11
Efectos adversos y contraindicaciones	12
Hepatotoxicidad	12
Referencias bibliográficas	13

MIEMBROS DEL PANEL DE CONSENSO

AUTORES

Programa Nacional de SIDA/ITS

- Dra. Marbelys Hernández, Internista Infectólogo Jefe Componente Atención.
- Dra. Deisy Matos, Coordinadora Nacional.

Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto del Hospital Universitario de Caracas.

- Dr. Napoléon Guevara, Internista Infectólogo.
- Dr. Martín Carballo, Internista Infectólogo.
- Dr. Miguel Garasini, Gastroenterólogo Hepatólogo.

Servicio de Gastroenterología, Consulta Hígado, Hospital Domingo Luciani, Caracas.

- Dr. Roberto León, Gastroenterólogo Hepatólogo.
- Dr. Amador Guzmán, Internista Gastroenterólogo.

COORDINACION GENERAL

Dra. Marbelys Hernández, Internista Infectólogo, Jefe Componente Atención PNSIDA/ITS, Ministerio Poder Popular para la Salud (MPPS), Caracas.

ASESORIA PARA LA VALIDACIÓN INTERNACIONAL

Dra. Bertha Gómez.
Asesora Subregional en VIH/SIDA/ITS, Países Andinos, OPS/OMS.

AGRADECIMIENTO:

Dr. Santiago Moreno.
Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Ramón y Cajal, Madrid, España, por las opiniones emitidas vía electrónica sobre tratamiento de coinfección VHB, VHC y VIH/SIDA.

COINFECCION HEPATITIS B CRONICA (VHB) y VIH

La infección por el virus de la Hepatitis B (VHB) es prevalente en el mundo entero, pudiendo ser frecuente en individuos portadores del VIH, debido a que comparten mecanismos de transmisión. Se ha reportado la infección por VHB entre el 10 al 50% de los pacientes con VIH, variando entre regiones. En la medida que los TARV han permitido que los pacientes vivan más tiempo, se ha hecho evidente que una causa muy importante de mortalidad es la cirrosis hepática a consecuencia de la infección por VHB y también por el virus de la Hepatitis C (VHC).

La coinfección VIH/VHB modifica la evolución de ambas enfermedades. Para el VHB la tasa de cronicidad es más alta así como la replicación viral, con una tasa más baja de pérdida espontánea de Ags-HB y de conversión a anti-AgsHB, con un aumento de la frecuencia en cirrosis y muerte. El efecto de la coinfección VHB en el VIH no está claramente definido, sin embargo se plantea que tienen una sobrevida menor.

Los factores que se asocian a mal pronóstico de la infección por VHB en pacientes con VIH son:

- Mayor edad.
- Bajos recuentos de CD4.
- Persistencia de HBeAg (antígeno e).
- Niveles elevados de VHB DNA en plasma.

No está claro si el tratamiento del VHB mejora el curso de la infección por el VIH, y tampoco existen pruebas de que el tratamiento del VIH altere la historia natural del VHB crónica. Sin embargo, pueden haber complicaciones atribuibles a la toxicidad de los fármacos antirretrovirales (ARVs) que puede afectar el tratamiento del VIH en pacientes con coinfección por el VHB.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

Los pacientes coinfectados VIH/VHB, deben ser evaluados por el Infectólogo, conjuntamente con el Gastroenterólogo o el Hepatólogo, preferiblemente. El perfil virológico completo de los pacientes con sospecha de infección crónica por VHB involucra:

1. Historia de síntomas y antecedentes de descompensaciones hepáticas.
2. El estado del HBe Ag y de los anticuerpos contra el HBe Ag (anti HBe).
3. El estado del Anticuerpo contra el Core (AntiHBe).
4. El perfil hepático, especialmente las aminotransferasas.
5. La medición de la carga viral para VHB, mediante detección cuantitativa de DNA viral, se considera parte de la evaluación habitual de estos pacientes.

Una vez se determine la naturaleza y fase crónica de la infección debe evaluarse el estado del HBeAg, conjuntamente con las aminotransferasas.

-Si el HBeAg es positivo, el paciente es virémico, y debe evaluarse las aminotransferasas.

Si las aminotransferasas son normales o casi normales (< 2 veces), es probable que el paciente esté en la fase de tolerancia inmune de la enfermedad y la terapia no se recomienda hasta que no haya evidencia de actividad. La medición del nivel de viremia es de poco valor diagnóstico, Si se mide el DNA VHB viral, es probable que sea alta

(10^7 - 10^9 copias/ml). Se recomienda biopsia hepática para excluir Cirrosis y evaluar si hay actividad.

Si las aminotransferasas están elevadas, es probable que el paciente este en la fase reactiva inmune. Debe ser evaluado por el especialista para decidir si debe realizarse una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico y excluir cirrosis. Requiere iniciar terapia. La evaluación de la carga viral, no tiene implicaciones diagnósticas pero si terapéuticas, especialmente para el uso de un Análogo Nucléosido (AN).

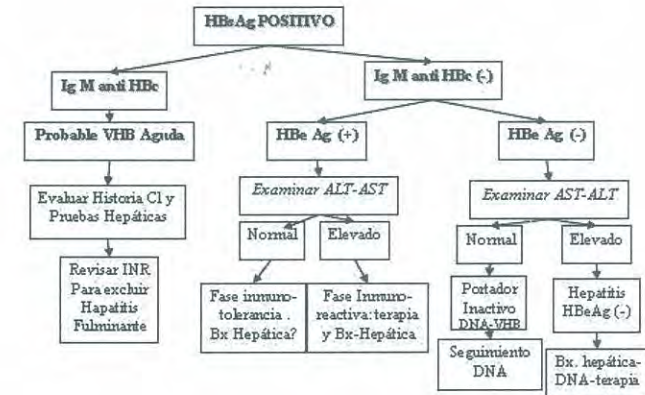
-Si el HBe Ag es negativo (especies precore mutantes), debe evaluarse si es un portador inactivo o hepatitis B crónica HBe Ag (-). Las aminotransferasas nos orientan.

Si las aminotransferasas son normales, es un portador inactivo. Si se mide la carga viral (DNA-VHB) será menor de 10^4 copias/ml. Requiere seguimiento de aminotransferasas cada 6 a 12 meses. Si las aminotransferasas son anormales, el diagnóstico más probable es una Hepatitis B crónica HBe Ag (-) producida por un virus mutante. Se requiere la medición del DNA-VBH ($>10^5$ copias/ml).

Diagnósticos alternativos deben considerarse como superinfección por delta o hepatotoxicidad por medicamentos que se excluyan con la biopsia hepática, si el especialista decide hacerla. Sin embargo, el 20-30% de estos pacientes, pueden tener una carga viral $<10^5$ copias/ml con aminotransferasas normales, no pudiendo diferenciarse fácilmente de un portador inactivo. Se ha sugerido, que si tiene un DNA-VHB entre 10^4 y 10^5 copias/ml se recomienda realizar biopsia hepática para poder descartar o confirmar una hepatitis B crónica HBe Ag (-).

Debe complementarse en la evaluación de estos pacientes con una ecografía abdominal y dependiendo de los hallazgos, con una biopsia hepática para determinar el grado de inflamación y la fibrosis. Ver Figura 1.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hepatitis B crónica



PAPEL DEL MONITOREO DEL DNA-VHB

La cuantificación del DNA-VHB, un marcador directo de replicación viral, se ha convertido en el parámetro más importante para indicar el tratamiento y valorar la respuesta a éste, como respuesta a un objetivo terapéutico clave, la supresión viral sostenida y prolongada por la mejoría histológica y clínica demostrada en los pacientes con hepatitis B crónica.

El umbral del nivel de DNA que se asocia con enfermedad hepática progresiva se desconoce. En el consenso sobre Hepatitis B del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. (NIH), se consideró como respuesta virológica y sin significación clínica la detección del DNA VHB $< 10^5$ copias/ml (2×10^4 UI/ml) por técnicas de hibridización. Con las nuevas técnicas de PCR, se observó en algunos pacientes, que aún con niveles inferiores a 10^5 copias /ml, pueden tener riesgo de progresión de la enfermedad, aunque en una menor extensión que aquellos con niveles superiores a 10^5 copias /ml.

Los usos prácticos de la cuantificación del DNA-VHB son:

1. Algunos casos de infección aguda. 2. En Hepatitis B crónica para distinguir un estado replicativo de un no-replicativo. Se considera como replicación viral positiva la presencia de valores de DNA-VHB $> 10^5$ copias/ml en pacientes HBe(+) y $> 10^4$ copias en HBe(-) y sin significación clínica $< 10^4$ copias /ml .

3. Marcador de Severidad y pronóstico. La presencia de DNA VHB se ha asociado con mayor riesgo de progresión de la infección crónica del VHB a cirrosis y hepatocarcinoma, aunque está por definirse el umbral de severidad.

4. Monitoreo del tratamiento: La cuantificación del DNA VHB junto con el nivel de aminotransferasas y el estado del HBe Ag es crítico en el monitoreo de los pacientes con hepatitis crónica HBe (+). Los pacientes sin criterios para tratamiento antirretroviral (TARV) no respondedores al INF, no tienen cambios en el DNA; mientras que los respondedores tienen disminución de los niveles por debajo de los puntos del corte señalados.

Pequeñas cantidades de DNA VHB son detectables con las técnicas más sensibles en los pacientes anti-HBs. En pacientes, en tratamiento con AN, la carga viral rápidamente disminuye, pero cuando se presenta resistencia del VHB, muy frecuente con monoterapia a la Lamivudina, se produce elevación del DNA-VHB, que precede en meses a la elevación de las aminotransferasas.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo ideal es lograr la erradicación viral definitiva y disminuir el riesgo de progresión de la inflamación y fibrosis hepática. Estos objetivos son difícilmente alcanzables en la mayoría de los pacientes, por lo que un objetivo más realista es mantener la replicación viral controlada en un nivel que disminuya la inflamación hepática y reduzca el riesgo de progresión del daño hepático.

Las indicaciones de tratamiento son: Hepatitis B crónica, AgsHB positivo por más de 6 meses, DNA-VHB en suero $>10^5$ copias/ ml, elevación de aminotransferasas persistentes o intermitente (y preferiblemente, dependiendo de lo sugerido por el Gastroenterólogo biopsia hepática con actividad necroinflamatoria)

CONSIDERACIONES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES COINFECTADOS VIH-VHB:

- Lamivudina (3TC) y Tenofovir (TDF) tienen actividad contra el VIH y el VHB. En coinfectados el 3TC logra inhibición de la replicación viral en 86% de las personas tratadas, sin embargo se observa resistencia a esta en el 40% de los pacientes después de 2 años y en el 80-90% a los 4 años, cuando los pacientes reciben tratamiento solo con 3TC para VHB crónica.
- El Entecavir tiene actividad contra el VHB, pero también actividad contra el VIH. Su uso en los pacientes con VIH se ha asociado con la selección de la mutación M184V que confiere resistencia al 3TC y la Emtricitabina (esta última no disponible en el país). Por lo tanto, el Entecavir sólo debe utilizarse en los pacientes coinfectados que cumplan un TARV.
- Puede evidenciarse un aumento de las transaminasas cuya etiología debe investigarse, pudiendo ser: por un Síndrome de Reconstitución Inmunológica (SIRI, ver Pauta TARV en Venezuela, 2008), ya que el VHB es fundamentalmente una enfermedad inmunomediada; por el uso de los ARVs o por la posibilidad de la seroconversión del HBeAg. La etiología y consecuencias de los hallazgos en las pruebas de funcionalismo hepático son poco claros, ya que la continuación de la terapia puede estar acompañada por la resolución de estos hallazgos. Sin embargo, algunos expertos recomiendan suspender el(los) medicamento(s) presumiblemente implicado(s), cuando el aumento de ALT es de 5-10 veces superior al límite superior normal. Sin embargo, en los pacientes coinfectados con VIH/VHB el aumento de los niveles de transaminasas puede ser debido a otros factores, de modo que la causa de las elevaciones de las transaminasas deben ser investigadas antes de tomar la decisión de suspender los medicamentos.
- La Seroconversión del HBeAg se puede evaluar mediante la verificación de HBeAg y anti-HBe, así como los niveles de ADN de VHB.
- Todos los pacientes con VHB deben ser orientados a que se abstengan de consumir alcohol; preferiblemente deben recibir la vacuna contra la Hepatitis A en caso de que se considere no inmune. Se debe informar sobre los métodos para prevenir la transmisión del VHB (que no difieren de las de prevenir la transmisión del VIH), y deben ser evaluados por la gravedad de la infección por el VHB.

ESCENARIOS PROBABLES:

- Si no requiere TARV ni tratamiento para el VHB: Debe realizarse un seguimiento del paciente con el fin de detectar cambios clínicos y paraclínicos ante la posibilidad de progresión de ambas infecciones.
- Pacientes sin necesidad de TARV: en la mayoría de las guías se recomienda que en los pacientes con infección por VIH controlada, con un conteo de linfocitos T CD4 altos mayor de 500 cel/mm³, sin necesidad de TARV, las indicaciones de tratamiento sean relativamente similares a la de pacientes no co-infectados, recomendándose que se inicie el tratamiento cuando la evaluación demuestre que la enfermedad hepática está activa y es progresiva. Esto se evalúa con los síntomas, la evolución de los valores de aminotransferasas y en forma mucho más directa, con la información que aporta la biopsia hepática (fibrosis moderada o avanzada: igual o mayor de 2),

asociada a inflamación moderada o intensa. También la medición de la carga viral del VHB se considera para la decisión de iniciar tratamiento. Valores mayores de 20.000 UI/mL se consideran indicadores de inicio de tratamiento. Este umbral baja a 2.000 UI/mL en pacientes HBeAg negativo. En estos pacientes, se recomienda el Peginterferón como droga de elección, ya que tiene una duración definida de tratamiento, no tiene efectos sobre el VIH por lo que no limitará opciones futuras de TARV y cuando se obtiene una respuesta (seroconversión de HBeAg), la respuesta tiende a ser más mantenida, además se disminuyen costos. En cuanto a antivirales orales, no se deben elegir medicamentos como 3TC, TDF ni el Entecavir en un paciente sin TARV, ya que favorecen el desarrollo de mutaciones de resistencia al VIH.

- Se ha planteado además, que en aquellos pacientes con contajes de linfocitos T CD4 entre 350-500 cel/mm³, se inicie tratamiento tanto para el VIH como para el VHB: administrando un régimen de ARVs activo frente a VIH y VHB, es decir, una combinación triple que incluya TDF y el 3TC, junto con un tercer fármaco activo frente a VIH (que puede ser un Inhibidor de proteasa o un Inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido).
- Sin embargo, en vista de las implicaciones que ejercen el VIH en el VHB y viceversa, se plantea que en los pacientes coinfectados por VHB y VIH (dependiendo de clínica y paraclínica e individualizando los casos) las indicaciones de tratamiento de cualquiera de los dos (las de la Hepatitis B crónica o las del VIH) debe ser motivo para iniciar un régimen activo frente a los dos virus.
- Pacientes con necesidad de TARV. Se recomendaría iniciar tratamiento para el VHB: Los pacientes que están en tratamiento antirretroviral representan la situación más compleja debido a que frecuentemente tiene resistencia a algunos antivirales, pueden presentar interacciones medicamentosas y porque pueden presentar consecuencias de la reconstitución inmune. En general, la recomendación en pacientes que requieren iniciar TARV es que se incluyan drogas ARVs con máxima actividad contra ambos virus. La combinación de TDF y el 3TC debe utilizarse como el esquema preferencial de ITRN dentro del esquema de ARVs. Para evitar el desarrollo de VHB resistentes, ninguno de estos agentes debe utilizarse como el único agente con actividad anti-VHB en un esquema de TARV.
- Si el VIH es resistente a 3TC o TDF, pero los fármacos mantienen actividad frente a VHB: dejar TDF y 3TC, y administrar el tratamiento antirretroviral activo frente a VIH.
- Si el VIH y el VHB son resistentes a 3TC y TDF o el paciente no los tolera o no los puede tomar por otra razón: administrar Interferon Pegylado o Entecavir para el VHB (según la situación) y elegir un esquema ARVs activo. Solo en estos casos se usará Entecavir.

COINFECCION HEPATITIS C (VHC) y el VIH

Al igual que lo que ocurre con HBV, la coinfección de VIH con HCV es frecuente. Se estima que 30% de los pacientes portadores de VIH están crónicamente infectados con HCV, sin embargo, esto varía según las rutas de infección predominante y se han reportado prevalencias que fluctúan entre 3 al 70%. La infección por VIH modifica la historia natural de la Hepatitis C. La probabilidad de contagio por vía sexual y la transmisión vertical son mayores. La posibilidad de cronicidad de la infección luego de una infección aguda es más alta y la evolución hacia formas más avanzadas de fibrosis y cirrosis también se acelera en pacientes coinfectados. Un meta-análisis demostró que la tasa de progresión a cirrosis en pacientes coinfectados con VHC/VIH es superior al triple en comparación con los pacientes que son VIH negativos. Este ritmo acelerado se magnifica en los pacientes con bajos recuentos de células CD4.

Estudios a largo plazo de pacientes con infección crónica por el VHC muestran que el 2% -20% desarrollan cirrosis en 20 años. Esta tasa de progresión se incrementa con la edad avanzada, alcoholismo, y la infección por el VIH.

De tal manera que los **factores que se asocian a una progresión acelerada de la fibrosis en pacientes coinfectados** son: recuento de linfocitos T CD4 menor a 200 Cél/mm³, mayor edad y consumo de alcohol. No está claro si el VHC afecta negativamente a la tasa de progresión del VIH o si esto refleja principalmente el impacto de la inyección de drogas, en los usuarios de drogas por inyección), que está fuertemente ligada a la infección por el VHC. Tampoco, está claro si la terapia antirretroviral (TARV) mejora el atribuible morbilidad y mortalidad sin tratamiento para el VHC. En algunos estudios señalan que la respuesta es mejor en los pacientes coinfectados con niveles de VHC por debajo de los 10 millones de copias y un recuento de linfocitos T CD4 sobre 500 cel/mm³.

DIAGNÓSTICO

La detección de anticuerpos por ELISA de tercera generación tiene una sensibilidad mayor de 99% incluso en pacientes con linfocitos T CD4 menores de 200 cél/mm³. Está descrito el fenómeno de sero-reversión de algunos pacientes (pérdida de anticuerpos) durante la infección, por lo que en casos en que se sospeche fuertemente la infección, puede ser necesaria la detección de RNA circulante mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR) en casos muy seleccionados aunque no tenga anticuerpos detectables.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

En cualquier paciente coinfectado con HCV/VIH se debe obtener una historia detallada de síntomas sugerentes de descompensaciones hepáticas, historia de consumo de alcohol, evaluación del hemograma, recuento de linfocitos T CD4, RNA de VIH, pruebas hepáticas completas, carga viral y genotipo de HCV. La biopsia hepática es el procedimiento que entrega la información más completa respecto del estado de la infección y sus consecuencias en el paciente. La información obtenida permite detectar pacientes con fibrosis leve o sin fibrosis hepática, que podrían observarse sin tratamiento. La necesidad de la biopsia hepática es discutida por algunos debido a que en ciertos casos como pacientes infectados con genotipos 2 y 3 puede no cambiar el manejo. Además, algunos reportes de aumento del riesgo de sangrado por biopsia hepática en pacientes coinfectados con VIH.

En este contexto, el uso de marcadores no invasivos de fibrosis permiten obtener información importante que permitiría evitar la biopsia en un porcentaje importante de los enfermos. Sin embargo, esto debe discutirse con el Gastroenterólogo o Hepatólogo.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

La selección de los pacientes para el tratamiento debe incluir los factores relacionados a la infección por HCV descritos previamente, pero también los factores relacionados a la infección por VIH. Se acepta que los pacientes deben tener la infección por VIH controlada, ya sea mediante TARV, con linfocitos T CD4 mayor a 200 cel/mm³. Sin embargo, debe decidirse en función del paciente, ya que si está en una situación muy avanzada de la hepatopatía y el paciente se encuentra ya en TARV, pero no hay elevación del recuento de linfocitos T CD4, deberá iniciar el tratamiento anti VHC.

Si el paciente es naïve, dar primero TARV y, al subir el recuento de linfocitos T CD4 a más de 200 cel/mm³, iniciar el tratamiento anti VHC.

REGÍMENES DE TRATAMIENTO

El tratamiento es la combinación de Peginterferón con Ribavirina. Los ensayos clínicos en pacientes coinfectados utilizando interferón pegilado (Peginterferón) más Ribavirina durante 48 semanas muestran respuesta virológica sostenida (RVS) con unas tasas de 60% -70% para el VHC genotipo 2/3, pero sólo el 15% -28% en el genotipo 1. Estos datos se basan en la experiencia casi exclusivamente en pacientes cuidadosamente seleccionados con recuentos de linfocitos T CD4 > 200 cells/mm³. Para algunos pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 inferiores, puede ser preferible iniciar la terapia antirretroviral y retrasar la terapia del VHC (ya señalado anteriormente).

La **respuesta virológica temprana** está definida como una disminución mayor de 2 log de la carga viral del VHC a las 12 semanas de tratamiento predice con un alto valor predictivo negativo la ausencia de respuesta.

Los factores que se asocian a respuesta virológica son similares a los que se describen en pacientes no coinfectados, siendo los más importantes el genotipo y la carga viral. La duración recomendada del tratamiento en general, es de 48 semanas, independiente del genotipo, siempre que el paciente lo tolere.

El TARV, debe seleccionarse recordando que la combinación de ribavirina y zidovudina (AZT) aumenta el riesgo de anemia y que la combinación de ribavirina con didanosina (DDI) y/o estavudina (D4T) aumenta el riesgo de acidosis láctica provocada por la inhibición de la DNA polimerasa mitocondrial, por lo que no se recomienda su uso simultáneo. Puede usarse Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) sin mayores riesgos o complicaciones. Se pueden usar INTRNN prefiriendo al EFV sobre la NVP por su conocida toxicidad hepática en recuentos de CD4 mayores de 250 cel/mm³ en mujeres o de 400 cel/mm³ en hombres.

Con respecto a los IP, se sabe pueden ser usados de manera segura. Un estudio realizado en la Universidad John Hopkins mostró que en las personas que recibían como único Inhibidor de proteasa ritonavir (RTV), el riesgo de severa intoxicación hepática era significativamente mayor comparado con otros pacientes que recibían otras terapias antiVIH, sin embargo actualmente solo se usa a bajas dosis (boosting) no describiéndose estos efectos severos.

La mayoría de los estudios indican que alrededor del 90% de las personas con VHC/VIH pueden usar con seguridad un IP con bajas dosis de RTV, sin efectos secundarios graves. Señalando que los que usan ritonavir + saquinavir (SQV/RTV) o Indinavir (IDV), el riesgo de desarrollar efectos tóxicos severos sobre el hígado era

cinco veces mayor que las personas que estaban recibiendo los otros IP o los INTRNN.

Los pacientes pueden mejorar y curar, sin embargo pueden presentar un fracaso de tratamiento (nunca hubo respuesta) o presentar recidivas (hubo respuesta al final del tratamiento, pero luego hubo recaída). En ambos casos deberán reevaluarse por Infectólogo y Gastroenterólogo y/o Hepatólogo.

En estos casos debe evaluarse al paciente y la decisión de tratamiento, variará en función de si el paciente recibió previamente tratamiento óptimo (Interferón pegilado con ribavirina, ambos a dosis adecuadas, y durante el tiempo adecuado) o subóptimo (interferón convencional, dosis inadecuadas o interferón pegilado sin ribavirina).

En el caso de tratamientos previos subóptimos, se obtiene una tasa de respuesta relativamente considerable, repitiendo el esquema con Interferón pegilado + ribavirina a dosis adecuadas de ambos.

Si el paciente recibió previamente el tratamiento adecuado (fármacos, dosis, duración), no está demostrado que ninguna forma de tratamiento, ni de dosis de mantenimiento, suponga ninguna ventaja adicional.

EFFECTOS ADVERSOS

Los pacientes coinfectados son susceptibles a todos los efectos adversos del tratamiento con interferón y ribavirina, pero además se debe considerar algunas observaciones adicionales:

- El interferón produce linfopenia, que afecta también los recuentos de linfocitos T CD4.
- La combinación de ribavirina y zidovudina aumenta el riesgo de anemia.
- La combinación de ribavirina con didanosina aumenta el riesgo de acidosis láctica provocada por la inhibición de la DNA polimerasa mitocondrial, por lo que no se recomienda su uso simultáneo. No se debe usar ribavirina combinado con D4T.
- La baja de peso inducida por interferón puede ser especialmente marcada en los pacientes coinfectados.

INFECCIÓN POR HCV Y HEPATOTOXICIDAD POR TARV

Diversos estudios han encontrado un aumento de la hepatotoxicidad de los antirretrovirales en pacientes con hepatitis crónica por HCV. Las drogas responsables son variadas, pero lo reportado más consistentemente es la por nevirapina y ritonavir.

Los factores que se asocian al desarrollo de hepatotoxicidad grave por ARVs son transaminasas basales elevadas, trombocitopenia (menor a 99.000 plaquetas/mm³), creatinina elevada (más de 1,5 veces el valor máximo normal) y el uso de múltiples medicamentos.

Al igual que lo que ocurre en hepatitis B, gran parte de estas hepatotoxicidades representan en realidad el efecto de la reconstitución inmune inducida por el HAART. Esto se apoya en la observación de que frecuentemente la hepatotoxicidad se presenta al momento de producirse un aumento de los recuentos de linfocitos T CD4.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. European Aids Clinical Society (EACS) Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis C and C coinfection in HIV-infected adults. 2007.
2. Hoffmann - Rockstroh – Kamps, HIV Medicine 2007. 15th Edition.
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, January 29, 2008, developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).
4. J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczer, J.M. Miró y J. Mallolas. Guia practica del SIDA, Clínica, diagnóstico y tratamiento, 9na ed. 2007. Capítulo 22.
5. Sherman KE, Andersen JW, Butt AA, et al. Sustained long-term antiviral maintenance with pegylated interferon in HCV/HIV-co-infected patients (SLAM-C): early viral response and effect on fibrosis in treated and control subjects. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 59.
6. Audsley J, Sasadeusz J, Mijch A, et al. The anti-HIV activity of entecavir: Serum HIV RNA decreases and selection of the M184V mutation occurs in both ART-naive and -experienced HIV/HBV-co-infected individuals. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 63.
7. Domaal RA, McMahon M, Thio CL, et al. Pre-steady-state kinetic studies establish entecavir 5'-triphosphate as a substrate for HIV-1 reverse transcriptase. J Biol Chem. 2007;Oct 25.
8. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir—effects on HIV-1 replication and resistance. N Engl J Med. 2007;356:2614-2621.
9. Gonzalez-Garcia J, Berenguer J, Condes E, et al. The use of tenofovir + lamivudine/emtricitabine is associated with an improved response to pegylated interferon + ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients receiving HAART: the GESIDA 50/06 study. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 1076.
10. Mira J, Lopez-Cortes L, Barreiro P, et al. Efficacy of pegylated interferon + ribavirin treatment in HIV/HCV-co-infected patients receiving abacavir + lamivudine or tenofovir + either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 1074.
11. Greub G. and Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIC cohort study. Lancet 2000; 356: 1800-1805.
12. Torriani FJ, Rodriguez M, et al. APRICOT Study Group. Peginterferon alfa 2^a-ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. NEJM 2004; 351(5):438-450.
13. Carrat F, et al. ANRS RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa 2a vs standard interferon alfa 2b, plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. JAMA 2004; 292(23):2839-2848.