

Recomendaciones para el tratamiento de personas con **VHC crónica coinfectadas VIH-VHC**



Dirección de Sida y ETS
LA SALUD ES UN DERECHO DE TODOS Y TODAS

ARGENTINA
UN PAIS CON BUENA GENTE



Ministerio de
Salud
Presidencia de la Nación

Autoridades

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernandez de Kirchner

Ministro de Salud

Dr. Juan Luis Manzur

Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Máximo Andrés Diosque

Subsecretaria de Prevención y Control de Riesgos

Dra. Marina Kosacoff

Director de DSyETS

Dr. Carlos Falistocco

Coordinador Área Asistencial

Dr. Emiliano Bissio

Coordinadora del Área de Hepatitis Virales

Dra. Gabriela Vidiella

Área de Hepatitis Virales

Dra. Emma Coronel

Diego Martinez Madrid

Miembros del Comité Técnico Asesor del Área de Hepatitis Virales:

Dr. Eduardo Fassio, Dr. Adrián Gadano, Dr. Fernando Bessone, Dra. Beatriz Lasala, Dr. Daniel Stecher, Dra. Margarita Ramonet, Dra. Aurelia Fallo, Dra. Carla Vizzotti, Dr. Cristián Biscayart, Dra. Mabel Morán, Dr. Jorge Gonzalez, Dra. Claudia Vujacich, Dra. Mirta Ciocca, Eduardo Pérez Pegué, María Eugenia De Feo.

Recomendaciones para el tratamiento de personas con **VHC crónica coinfectadas VIH-VHC**

Abril de 2013

GLOSARIO

VHC: Virus de la hepatitis C

VHB: Virus de la hepatitis B

VHA: Virus de la hepatitis A

ARN VHC: ARN del virus de la hepatitis C

TARV: Tratamiento antirretroviral

CHC: Hepatocarcinoma

HBsAg: Antígeno de superficie de hepatitis B

HBeAg: Antígeno e de hepatitis B

ADN: ADN del virus de la hepatitis B

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

anti-HBc: Anticuerpo anti-antígeno del core de la hepatitis B

anti-HBs: Anticuerpo anti-antígeno de superficie de la hepatitis B

RBV: Ribavirina

Log: Logaritmo

PEG IFN alfa 2a: Interferón pegilado alfa 2a

PEG IFN alfa 2b: Interferón pegilado alfa 2b

TSH: Tirotrófina u hormona estimulante de la tiroides

AZT: Zidovudina

DDI: Didanosina

D4T: Stavudina

INNTR: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

➤ Diagnóstico de la infección

El diagnóstico de la infección se realiza con anti-VHC + por enzimoimmunoensayo (ELISA) y confirmación por una técnica de PCR para ARN VHC en suero o plasma cualitativa o cuantitativa con sensibilidad no inferior a 50 UI/ml.

Aquellas personas que ocasionalmente presenten anti- VHC (-)* con PCR (+) deberán confirmar los resultados en laboratorios de referencia.

* En personas inmunosuprimidas el anticuerpo anti-VHC por ELISA puede ser negativo a pesar de que la persona esté infectada. Se recomienda que toda persona que presenta transaminasas elevadas de causa inexplicada, sea sistemáticamente estudiada con ARN VHC a pesar de las reiteradas determinaciones de anti-VHC negativo por ELISA.

➤ Inicio de tratamiento VHC

Considerar el tratamiento de hepatitis C crónica temprano en el curso de una infección por VIH antes de la necesidad de iniciar el TARV. Se sugiere no iniciar el tratamiento para VHC crónica en aquellas personas con infección VIH no controlada: CD4 < a 200 células/ml y ARN VIH > 100.000 copias/ml.

En estos casos primero es necesario incrementar el recuento de CD4 y suprimir la replicación del VIH con el TARV, antes de instaurar el tratamiento para VHC crónica.

Si bien no se ha demostrado en estudios clínicos aleatorizados una clara asociación entre el nivel de linfocitos T CD4 y la respuesta al tratamiento de VHC, tampoco se ha establecido la eficacia del interferón pegilado y la Ribavirina en personas con recuentos de CD4 por debajo de 200 células.

El TARV puede retardar la progresión de la enfermedad hepática a través de la preservación y restauración del sistema inmunológico y por la reducción de la activación inmune y de la inflamación relacionada con el VIH.

Para la mayoría el VIH / VHC coinfectados pacientes, incluyendo aquellos con cirrosis, los beneficios del TARV superan los riesgos con respecto a la injuria hepática inducida por drogas. Por lo tanto, el HAART debe ser considerado para el paciente VIH / VHC coinfectado, independientemente del recuento de CD4.

➤ Evaluación inicial

- Exploración física.
- Preguntas específicas acerca del uso de medicamentos y la toma de alcohol.
- Evaluar presencia de insulina resistencia ya que es un factor predictivo negativo de RVS.

- Evaluar el grado de severidad de la enfermedad hepática, identificar precozmente a la persona con cirrosis ya que presenta una menor respuesta al tratamiento y necesita un estrecho seguimiento debido a la alta incidencia de hepatocarcinoma (CHC) y de complicaciones asociadas a hipertensión portal (desarrollo de várices esofágicas, etc).
- Evaluación cardiológica en mayores de 40 años o personas con antecedentes de riesgo cardiovascular debido a la acción anemizante de la Ribavirina.
- Evaluación psiquiátrica de acuerdo a los antecedentes y factores de riesgo.
- Evaluación oftalmológica.
- Debido al potencial teratogénico de la RBV es importante recomendar tanto a la mujer como al hombre en tratamiento, la utilización de uno o dos métodos anticonceptivos, hasta 6 meses luego de concluido el tratamiento.
- Vacunación contra hepatitis A y B para las personas susceptibles.

Estudios complementarios: Análisis de laboratorio

- Hemograma con plaquetas
- Glucemia
- Urea
- Creatinina
- ALT
- AST

- Fosfatasa alcalina
 - Albúmina
 - Proteinograma electroforético
 - Colesterol
 - Triglicéridos
 - Función tiroidea: TSH y T4 libre
-
- Marcadores de Anti- VHA IgG, HBsAg, anti-HBs, Anti core VHB.
 - Evaluación de la infección VIH: Carga viral del VIH y recuento de CD4 [*].
 - Evaluación de la infección VHC: Carga Viral basal expresada en UI/ml y en log y genotipo.

Otros estudios

- Ecografía abdominal.
- Biopsia hepática. Continúa siendo el método más completo para investigar enfermedad avanzada. Si bien no es obligatoria la biopsia hepática continúa estando especialmente indicada en aquellas personas en las que hay dudas sobre la indicación del tratamiento, personas con genotipos 1 o 4 con carga viral del VHC elevada y poca motivación personal basal para un tratamiento largo y complejo como el del VHC.
- La elastografía por ultrasonografía (FibroScan), combinado con los marcadores séricos de fibrosis (Fibrotest, etc), podría ser una alternativa válida de la biopsia en las personas con hepatitis crónica C.

➤ Candidatos para el Tratamiento

Todas las personas infectadas por VIH con hepatitis C crónica son posibles candidatos para el tratamiento con Interferón pegilado más Ribavirina debido a su gran riesgo y progresión a cirrosis en comparación con las personas no infectadas con VIH y el mayor riesgo de hepatotoxicidad de la terapia antiretroviral. Diversos estudios han demostrado que hasta un 20% de personas coinfectadas con transaminasas normales pueden tener fibrosis hepática avanzada.

Se deberá tener en cuenta:

a) Drogas utilizadas en el HAART

No se deberá asociar junto a la Ribavirina:

- DDI
- D4T
- AZT

Se deberán buscar otras opciones en reemplazo de las mismas dado el riesgo de toxicidad mitocondrial que conduce a pancreatitis, insuficiencia hepática, acidosis láctica (DDI, D4T) o severos cuadros de anemia (AZT).

Algunos estudios de investigación retrospectivos indican menor RVS como resultado

de la interacción entre los dos análogos guanosina: Abacavir y Ribavirina. Estudios de investigación posteriores demostraron que la interacción no es relevante, si la dosis de la Ribavirina se ajusta al peso de la persona. La evidencia actual es insuficiente para desaconsejar esta combinación.

Se ha mencionado en estudios clínicos la posibilidad de potenciación de los efectos neuropsiquiátricos del Efavirenz y del Interferón en caso de su administración conjunta y la frecuencia más elevada de síntomas depresivos en las personas coinfectadas en tratamiento para el VHC que reciben de forma concomitante Efavirenz. No obstante, el uso conjunto de Interferón y Efavirenz no está contraindicado especialmente en personas estables y con buena tolerancia previa a Efavirenz, debiendo realizar un seguimiento estricto de las personas para detectar tempranamente la aparición de síntomas neuropsiquiátricos.

➤ **Contraindicaciones para el tratamiento**

Contraindicaciones absolutas

- Cirrosis descompensada
- Enfermedades autoinmunes no controladas
- Embarazo
- Mujeres que no puedan realizar una correcta anticoncepción durante el tratamiento

- Depresión, psicosis y epilepsia no controladas
- Enfermedad cardiaca descompensada
- Diabetes e hipertensión arterial no controladas
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
-

Contraindicaciones relativas

- Valores hematológicos anormales (hemoglobina < 13 g/dl en el hombre y < 12 g/dl en la mujer, recuento de neutrófilos < 1500, plaquetas < 90.000)
- Creatinina plasmática > 1.5 mg/dl
- Coronariopatía significativa
- Enfermedad tiroidea no tratada
- Consumo actual de drogas, toma de alcohol

➤ Tratamiento: Drogas y dosis

Interferon pegilado

- alfa 2a: 180µg
- alfa- 2b 1.5µg / Kg de peso

La dosis diaria de Ribavirina dependerá del peso de la persona que la ingiera, independientemente del genotipo: 15mg/kg/día.

➤ Seguimiento

El objetivo es evaluar la respuesta virológica y detectar efectos secundarios. Se debe analizar el ARN VHC sérico en forma basal y luego en las semanas 4, 12 y 24, al finalizar el tratamiento y a las 24 semanas de finalizado el mismo.

➤ Definiciones de los criterios de respuesta

Respuesta virológica rápida (RVR): ARN VHC no detectable en la semana 4 de tratamiento por método cuali/cuantitativo con límite de detección ≤ 50 UI/ml.

Respuesta virológica temprana (RVT): ARN VHC no detectable (RVT completa) o descenso de al menos $2 \log_{10}$ con relación al valor basal (RVT parcial) por el mismo método cuantitativo utilizado inicialmente, analizado en la semana 12 de tratamiento.

Respuesta virológica lenta (RVL): descenso de al menos $2 \log_{10}$ con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento pero con ARN VHC aún detectable, seguido de ARN VHC no detectable en la semana 24 de tratamiento por método cuali/cuantitativo con límite de detección ≤ 50 UI/ml.

No respuesta virológica: descenso del ARN VHC menor que $2 \log_{10}$ con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento.

Respuesta virológica de fin de tratamiento (RFT): ARN VHC no detectable al finalizar el período de tratamiento evaluada por método cualitativo (límite de detección ≤ 50 UI/ml).

Respuesta virológica sostenida (RVS): ARN VHC no detectable por método cualitativo a las 24 semanas de finalizado el tratamiento (límite de detección ≤ 50 UI/ml).

➤ Cinética viral del VHC

Es necesario conocer en profundidad la cinética viral de esta coinfección para tomar las medidas adecuadas en el esquema de tratamiento.

De acuerdo con el resultado, en semana 12 se definen las siguientes opciones:

- Disminución menor a 2 log en relación al basal: se debe indicar la suspensión del tratamiento: **no respondedor**.
- Disminución mayor a 2 log pero con viremia detectable (**RVT parcial**): En este caso se prosigue hasta el sexto mes (24 s), donde se realizará una determinación cualitativa de PCR: si fuese positiva se suspende la terapéutica; si fuese negativa (**RVL**) se prosigue con el tratamiento hasta completar 72 semanas en el caso de genotipos 1 y 4 y hasta 48 semanas para genotipos 2 y 3.
- Viremia no detectable (**RVT completa**): se prosigue hasta completar 48 semanas de tratamiento.
- Personas con genotipo 2 y 3 que alcanzan respuesta virológica rápida (**RVR**), con carga viral inicial < 400.000 UI/ml y sin fibrosis avanzada en biopsia hepática podrían completar 24 semanas de tratamiento.

En aquellas personas que completaron el año se deberá realizar una nueva determinación cualitativa de la viremia para definir respuesta virológica de fin de tratamiento **(RFT)**.

En todas las personas que alcanzaron RFT y para evaluar la eficacia del tratamiento se deberá repetir la PCR cualitativa al sexto mes de terminado el tratamiento para definir respuesta virológica sostenida **(RVS)**.

➤ **Efectos secundarios, control de toxicidad**

1. Control de hemograma con plaquetas cada 15 días durante los dos primeros meses y luego una vez por mes. La frecuencia del control debería adaptarse al resultado de los estudios.
2. Monitoreo de ALT AST mensual.
3. Control de TSH cada tres meses.
4. Control CV VIH y recuento de CD4 de acuerdo a normas establecidas.
5. Pruebas de embarazo.

➤ **Manejo de los efectos adversos del tratamiento**

La mayoría de los efectos secundarios son de fácil control bajo un seguimiento asistencial interdisciplinario e informando correctamente a la persona acerca de las herramientas útiles para su manejo. Otros requieren reducción de la dosis o suspensión de

la medicación. El médico tratante considerará en forma individualizada la necesidad de suspender o reducir la dosis del tratamiento.

Los grupos de pares colaboran en el apoyo de la persona y su grupo familiar, logrando una mayor contención, una mejor calidad de vida y una mayor adherencia al tratamiento.

Algunos efectos pueden ser controlados con otros medicamentos:

Estados "pseudogripales": Paracetamol

Estados de ansiedad: Lorazepan, Oxazepan

Estados depresivos: Se pueden utilizar inhibidores de la recaptación de serotonina (ej: Paroxetina). Estados depresivos graves pueden requerir suspensión del PEG IFN.

➤ Disminución de la dosis de Peg IFN ante Neutropenia

Recuento <750 células/ml:

- Reducir IFN-PEG alfa-2b de: 1,5 a 1 ug/kg/sem. Si no hubiera respuesta reducir a 0,5 ug/kg/sem.
- Reducir IFN-PEG alfa-2a de: 180 ug a 135 µg. Si no hubiera respuesta reducir a 90 ug/ semana.

Recuento <500 células/ml:

- Suspender el tratamiento.

Para evitar disminuir la dosis se puede indicar:

Factor estimulantes de granulocitos: (GM-CSF): El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (GM-CSF) es utilizado en la práctica diaria cuando los valores de neutrófilos descienden por debajo de $750-500/\text{mm}^3$, como un modo de evitar las reducciones de las dosis de IFN.

Como guía: 300 μg subcutánea 1-3 veces por semana (respuesta individual de cada persona)

➤ Disminución de la dosis de Ribavirina ante anemia

Hemoglobina $<10\text{g/dl}$:

- Disminuir de a 200 mg/vez de Ribavirina y evaluar respuesta.

Hemoglobina $< 8.5\text{ g/dl}$:

- Suspender Ribavirina.

La eritropoyetina puede utilizarse para evitar descensos en la dosis de Ribavirina o la suspensión de la misma, situación que se asocia a un riesgo aumentado de fallo al tratamiento. Su uso se sugiere cuando los niveles de hemoglobina descienden por debajo de 10 g/dl.

Efectos secundarios de la EPO: Hipertensión arterial, convulsiones, trombosis vasculares.

➤ Disminución de la dosis de Peg IFN ante plaquetopenia:

Recuento < 50.000 mm³:

- Reducir IFN-PEG alfa-2b de: 1,5 a 1 ug/kg/sem. Si no hubiera respuesta reducir a 0,5 ug/kg/sem.
- Reducir IFN-PEG alfa-2a de: 180 ug a 135 µg. Si no hubiera respuesta reducir a 90 ug/ semana.

Recuento < 25.000 mm³:

- Suspender el tratamiento.

Por el momento, no se cuenta con una terapéutica farmacológica eficaz y segura para el manejo de la trombocitopenia.

➤ Re tratamiento de personas no respondedoras o recidivantes

Actualmente no hay recomendaciones de re tratamiento para no respondedores a tratamiento para VHC crónica de personas coinfectadas VIH-VHC ya que menos del 10% de las personas que han recibido regímenes adecuados de peg IFN y RBV alcanzan RVS en el re tratamiento. El re tratamiento podría plantearse en aquellos con grado avanzado de fibrosis. El advenimiento de nuevos antivirales frente a VHC supondrá una mejor opción terapéutica para personas no respondedoras.

Aquellos que recibieron tratamiento subóptimo: Interferón estándar monoterapia, estándar Interferón más Ribavirina o peg IFN más Ribavirina en dosis subóptima, pueden beneficiarse al optimizar el re-tratamiento con PEG- IFN más Ribavirina.

➤ **Hepatotoxicidad en personas coinfectadas**

La hepatitis C es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hepatotoxicidad por antirretrovirales.

Para adoptar conductas terapéuticas se sugiere considerar las manifestaciones clínicas y tiempo de exposición al TARV y otras drogas.

La biopsia hepática puede ser útil para definir diagnósticos diferenciales 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.

Recordar que especialmente en los primeros tres meses de tratamiento es importante mantener la dosis plena de Interferón Pegilado y Ribavirina para conseguir una adecuada respuesta antiviral.

► Bibliografía

Baumgarten et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2ab+ RBV in cHCV/HIV- vs cHCV-infected patients: interim analysis of a multicenter German cohort. Journal of the International AIDS Society 2010, 13(Suppl 4):O32. O314.

Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. Hepatology. 2001;34:283-7.

David L Thomas, Dennis Leoutsakas, Tomas Zabransky, et al. Hepatitis C in HIV-infected individuals: cure and control, right now. Journal of the International AIDS Society 2011, 14:22.

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and Treatment of hepatitis C: An update. Hepatology 2009, 49(4):1335-1374. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for Preventing Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents - Recommendations from the CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR 2009, 58:1-206.

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.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. (Last updated March 27, 2012; last reviewed March 27,2012)

Laufer N, Laguno M, Perez I et al. Abacavir does not influence the rate of sustained virological response in HIV-HCV co-infected patients treated with pegylated interferon and weight adjusted ribavirin. Antivir Ther. 2008 ; 13(7): 953–957.

Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. Antivir Ther 2005;10(3):423–9.

Laguno M, Blanch J, Murillas J, et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. Antivir Ther. 2004;9:905---9.

L Bhatti*, S Shah, H Khanlou et al. Response to treatment of hepatitis C in HCV/HIV co-infected patients is not influenced by either abacavir or tenofovir with weight-based ribavirin Journal of the International AIDS Society 2010, 13(Suppl 4):P211.

Maida I, Soriano V, Barreiro P, et al. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfecting patients with persistently normal transaminases. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:801–4.

Mira JA, López-Cortés LF, Merino D, et al. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfecting patients. *Antivir Ther* 2007;12(8):1225–35.

Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med*. 2008;9:82–88.

Soriano V, Puoti M, Sulkowski M et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS*. 2007;21:1073–1089.

Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*. 2008;22:1–13.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE et al. 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.

Vispo E, Barreiro P, Pineda J, Mira J, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008;13:429–437.

Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* 1987;235:1376–1379.



Dirección de Sida y ETS

Av. 9 de Julio 1925, piso 9 - Ala Moreno
(C1073ABA) Ciudad Autónoma de Buen
(005411) 4379-9017

dir-sida-ets@msal.gov.ar

www.msal.gov.ar/sida

Abril de 2013