



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

### DOCUMENTO DE CONSENSO

### COINFECCIÓN VIH-VHC

#### INTRODUCCIÓN

La infección por virus de hepatitis C (VHC) es una de las más comunes y trascendentes co-morbilidades del paciente con VIH y representa un problema de salud debido a su incidencia, prevalencia y complicaciones. Dado que ambas infecciones comparten las mismas vías de transmisión, **la prevalencia de coinfección es elevada (25 al 40%)**.

En nuestro país se estima que el 2% de la población está infectada, siendo la primera causa de hepatitis crónica y de trasplante hepático en nuestro medio al igual que en el resto del mundo. Por lo tanto las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz son altamente costo-efectivas en comparación con el manejo de las formas avanzadas, incluyendo el costo del trasplante hepático.

La drogadicción por vía parenteral ha sido el principal factor de riesgo para la coinfección VIH/VHC, en este grupo la prevalencia es del 75 al 90%. El cribado sistemático en los bancos de sangre y los programas de educación sanitaria han contribuido a reducir la aparición de nuevos casos por exposición a sangre contaminada. El riesgo de transmisión del VHC por vía sexual, aumenta si existe coinfección por el VIH. El riesgo de transmisión vertical del VHC en las mujeres coinfectadas por el VIH es entre 2 y 5 veces mayor que en las madres mono infectadas por VHC y se sitúa entre el 5 y el 25%.

Aproximadamente el 66% de los pacientes coinfectados no recibe tratamiento para hepatitis C por diferentes razones.

Las siguientes normas representan lineamientos generales prácticos en base a la información recopilada y a las guías nacionales e internacionales de tratamiento del paciente coinfectado, para la implementación de una mejor calidad de atención con los recursos disponibles en nuestro medio y en nuestra institución, tendientes a favorecer la evaluación, diagnóstico y tratamiento oportuno del VHC en el coinfectado.

#### EVALUACION Y SEGUIMIENTO DE LA COINFECCIÓN

La determinación de las serologías para hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC) está indicada en todos pacientes con VIH al inicio del seguimiento.

- Se deberá solicitar: **Ac VHA total** (si ésta es positiva y el paciente tiene transaminasas elevadas se debe solicitar el **IgM VHA**), **Ac core VHB**, **HBsAg**, **Ac VHC**.

- Si el **Ac core VHB** y el **HBsAg** son (+) se solicitarán el **HBeAg** y una Carga Viral VHB.

Si el **Ac core VHB** es (+) y el **HBsAg** es (-), se solicitarán **AchBs** y **AchBe** para confirmar resolución de la infección o falso positivo de **AchBcore** para indicar vacunación. Se hace la salvedad que en pacientes con **AchBcore (+)** y demás antígenos y anticuerpos negativos, con valores de transaminasas elevadas, se deberá solicitar Carga Viral para descartar la Infección Oculta por virus VHB.

- La determinación de **Ac VHC** se realiza por ELISA de 3ª generación, si la determinación es reactiva se realizará PCR-VHC para confirmar la infección, si es



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

negativa se evaluará anualmente de acuerdo al contexto de cada paciente. En los pacientes con VIH se solicitará la PCR- VHC en forma independiente del valor de las transaminasas.

- En los casos de hepatitis aguda y en situaciones de inmunodepresión severa, la infección por VHC debe descartarse mediante la determinación del PCR-VHC.

Una vez confirmada la infección por VHC se deberá obtener:

- **Antecedentes:** uso actual de drogas ilícitas o alcohol; enfermedad hepática previa sintomática, enfermedades neuropsiquiátrica, cardíaca o anemia que pudiera complicar el curso del tratamiento para la hepatitis. Se realizará evaluación psiquiátrica y cardiológica en los pacientes que lo requieran por sus antecedentes.
- **Laboratorio basal:** hemograma completo, recuento de plaquetas, hepatograma: (GOT-GPT, FAL), GGT, bilirrubina total, coagulograma, proteinograma por electroforesis,  $\alpha$  feto-proteína (en pacientes signos de cirrosis), VSG.
- Ecografía hepática.
- Biopsia hepática para evaluar actividad y severidad de enfermedad.

Definir el estadio de la fibrosis hepática es esencial para el manejo del paciente en la práctica clínica ya que **es un marcador pronóstico de la enfermedad**.

La "**biopsia hepática representó siempre el estándar de referencia**". Entre sus ventajas permite obtener información directa no sólo de la fibrosis sino de la inflamación, de la necrosis y de otros factores de comorbilidad (ej. coinfección con otros virus). Debido a sus limitaciones por ser un procedimiento invasivo, a los posibles errores en la obtención de la muestra y al costo (hospitalización), han sido propuestos recientemente la utilización de marcadores séricos indirectos de fibrosis hepática y técnicas de diagnósticos por imágenes para evaluar la fibrosis por métodos no invasivos (FibroScan).

La elastografía hepática (FibroScan) permite estimar la fibrosis a partir de la medida de la elasticidad del hígado. Su ventaja radica en que exploran un volumen hepático 500 veces mayor al de la biopsia, sin embargo la capacidad para discriminar entre pacientes con y sin fibrosis significativa es menor. La utilización de FibroScan pareciera ser una metodología confiable y rápida (no mayor a 10 minutos).

A nivel público en la actualidad **no** se dispone de éste método diagnóstico, por tanto consideramos a **la biopsia hepática como el método estándar diagnóstico de fibrosis hepática**.

### **MANEJO DEL TARV EN EL PACIENTE COINFECTADO**

Existen datos que sugieren que el TARV puede disminuir la progresión de la hepatopatía crónica por VHC en el paciente coinfectado. La indicación, la elección y, en general, el manejo de los fármacos frente al VIH, cobra una especial importancia en los pacientes coinfectados.

- La suspensión del TARV por hepatotoxicidad es menor a 5%, la coinfección por VHC no es claramente un factor de riesgo.
- Didanosina (DDI) deberá ser evitada en pacientes con hepatopatía avanzada.
- En pacientes con cirrosis hepática y función hepática poco deteriorada (Child A), puede usarse cualquier fármaco, con monitorización estrecha de los efectos adversos.



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

- Esta contraindicado el uso concomitante de DDI y ribavirina. Se deberá considerar la sustitución del Zidovudina (AZT), en casos especiales con pocas alternativas virológicas, se podría usar si el nivel de hemoglobina basal es aceptable, siempre con vigilancia estrecha y con sustitución precoz o con adición de eritropoyetina preventivamente.
- Cuando se utilice Abacavir la dosis de ribavirina deberá estar siempre ajustada a peso, independientemente del genotipo.
- Los trastornos neuropsiquiátricos deben ser especialmente vigilados en enfermos que reciben simultáneamente interferón y efavirenz.

### **RECORDAR SIEMPRE QUE LA DROGAS ARV SE MODIFICARÁN DE ACUERDO AL CRITERIO DEL MÉDICO DE CABECERA”.**

### **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC**

- Aunque no existen suficientes evidencias que demuestren una menor probabilidad de respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados con niveles de CD4 menores a 200 células/mm<sup>3</sup>, parece recomendable estabilizar en lo posible el estado inmunológico de dichos pacientes antes de iniciar el tratamiento antiviral para VHC.
- La existencia de cirrosis hepática no contraindica el tratamiento de la hepatitis C, excepto en los pacientes con enfermedad hepática crónica Child-Pugh B y C. Pacientes en lista de espera de trasplante hepático, pueden recibir el tratamiento en el mismo centro.
- Pacientes que no requieren TARV y presentan CVP HIV bajas, se puede considerar el tratamiento de la Hepatitis C.

“Las limitaciones al tratamiento vendrán más por la inestabilidad de la infección por VIH que únicamente por el recuento de CD4”.

### **El tratamiento de VHC actualmente está recomendado para pacientes:**

1. HIV+ con enfermedad estable: ya sea en pacientes sin indicación de TARV (considerar) o pacientes en TARV con status inmunológico adecuado CD4 > 200 cel y HIV RNA < 50 copias/ml con fibrosis hepática Metavir F3 y F4.
2. Manifestaciones extrahepáticas de VHC independientemente del estadio de la enfermedad.
3. Ausencia de contraindicaciones al tratamiento.

### **Contraindicaciones para el tratamiento del VHC**

- Síndrome depresivo no controlado.
- Dependencia activa de alcohol o de otras sustancia de abuso y negativa a entrar en programas de tratamiento sustitutivo o de apoyo.
- Trasplante renal, cardíaco o pulmonar.
- Enfermedades de etiología autoinmune que puedan exacerbarse con la administración de interferón (como hepatitis autoinmune, artritis reumatoidea, psoriasis extendida o con compromiso articular).
- Hipertiroidismo no tratado.



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

- Embarazo, lactancia e incapacidad de cumplir con una contracepción adecuada.
- Cirrosis hepática descompensada.
- Co-morbilidades graves o mal controladas como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Hipersensibilidad conocida a los fármacos que se van a utilizar para tratar la infección crónica por el VHC.

**“La premisa fundamental es agotar los recursos para ofrecer tratamiento de VHC en los pacientes con VIH”.** Todos deben ser evaluados como potenciales candidatos a recibir tratamiento.

**“Existen situaciones especiales que deben ser consideradas individualmente”.**

Pacientes con score de fibrosis F1 o F2 existen 2 posibilidades:

- a) seguimiento clínico y nueva biopsia a los 2 años para evaluar grado de fibrosis.
- b) ofrecer tratamiento.

**“Solo se realizará CV VHC y genotipo de VHC en pacientes que recibirán tratamiento”**

El **objetivo principal del tratamiento de la coinfección HIV-VHC** es:

1) Lograr la erradicación sostenida del HCV (respuesta virológica sostenida-SVR) definida por la persistencia de RNA-VHC no detectable (<50 IU/ml) 6 meses luego de completar el tratamiento.

2) Prevenir las complicaciones clínicas de la enfermedad hepática (progresión a la cirrosis, insuficiencia hepática, y el HCC) y la muerte por enfermedad hepática en estadio terminal (ESLD).

**“El genotipo y la carga viral son los principales factores predictores de curación antes de iniciar el tratamiento”.**

El **tratamiento actualmente aprobado** es la combinación de **Interferón pegilado  $\alpha 2$  (PEG-IFN)** con **ribavirina (RBV)**.

La dosis estándar de PEG-IFN  $\alpha$ -2a es de 180  $\mu$ g/semana SC independiente del peso y en el caso del PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg/semana.

La dosis de ribavirina debe ser ajustada al peso independiente del genotipo y oscila entre 800 a 1400 mg/día vía oral, siempre repartidas en dos tomas.

En caso de emplear el PEG-IFN  $\alpha$ -2a la RBV tiene 2 posibles dosis dependiendo del peso: > de 75 Kg. 1000 mg/día de RBV; y < de 75 kgs 800 mg/día de RBV.

Cuando se usa el PEG-IFN  $\alpha$ -2b, la dosis de ribavirina se ajustará al peso corporal, nunca menor de 10 mg/kg/día, idealmente entre 11 y 15 mg/kg/día. Se debe realizar tratamiento en todos los casos en que los beneficios superen los riesgos. La duración estimada es de 48 semanas, independientemente del genotipo.

**El tratamiento se encuentra disponible en el ámbito público (Programa Nacional de VIH), cobertura social o privado (medicina prepaga).**



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

### **Monitorización del tratamiento**

El monitoreo del tratamiento comprenderá dos aspectos, la presencia de efectos adversos secundarios a la medicación y la respuesta virológica.

#### ➤ **EFFECTOS ADVERSOS:**

La mayoría de los casos de discontinuación o suspensión de la medicación se generan por la presencia de efectos adversos, por tanto es muy importante el adecuado manejo de los mismos.

Los efectos adversos más frecuentemente observados en los estudios fueron la presencia de **depresión (36%)** y los **hematológicos (27%)** siendo éste la principal causa de reducción de la dosis tanto del peginterferón como de la ribavirina.

El principal efecto adverso de la ribavirina es la anemia hemolítica. La anemia y la neutropenia son los más comunes y son manejados con eritropoyetina y factores estimulantes de granulocitos.

Los efectos relacionados al PEG-IFN  $\alpha$ -2a incluyen fiebre (hasta de 40°C), síndrome influenza-like, fatiga, manifestaciones psiquiátricas (depresión), disfunción tiroidea y síntomas dermatológicos tales como alopecia y prurito. La afectación de la función tiroidea se produce hasta en un 12% de los pacientes.

Los cuadros depresivos graves precisan atención psiquiátrica inmediata.

La aparición de trombocitopenia también es una complicación del interferón. Se aconseja reducir las dosis si el nivel de plaquetas desciende por debajo de 90.000/mm<sup>3</sup>. Próximamente se dispondrá de factores estimulantes de la trombopoyesis comercializados.

El tratamiento del compromiso tiroideo inducido por el interferón, requieren del correcto control del especialista.

### **Recomendaciones:**

- Hemograma basal, cada 2 semanas los primeros 2 meses, luego cada mes.
- T4 libre, TSH, Ac antitiroideos basal y cada 3 meses.
- CD4 cada 2 meses
- CVP-VIH cada 4 meses.

#### ➤ **RESPUESTA VIROLÓGICA**

La monitorización de los niveles de ARN del VHC durante el tratamiento permite tomar decisiones principalmente en cuanto a la interrupción del tratamiento ante la falta de eficacia y en la planificación del tiempo de tratamiento.

El límite de detección del test cualitativo (50 UI/ml) es inferior al de los test cuantitativos convencionales (100-600 UI/ml). Los límites de detección de las técnicas de PCR en tiempo real son inferiores (10 UI/ml) a las del clásico examen cualitativo (50 UI/ml).

Se considera **respuesta virológica rápida (RVR)** cuando el test cualitativo de carga viral es negativo a la semana 4 de tratamiento. Su importancia radica en el alto valor predictivo positivo (82-94%), de modo que los pacientes con **RVR** tendrán una elevada probabilidad de curación.

Se considera **respuesta virológica temprana (RVT)** cuando el test cualitativo de ARN-VHC es negativo o el cuantitativo presenta una disminución de 2 o más logaritmos entre la medición basal y la correspondiente a semana 12 de tratamiento. En este caso la no obtención de una **RVT**, tiene un alto valor predictivo negativo (98-100%) por lo que aquéllos pacientes que no consigan una **RVT** deberán abandonar el tratamiento dado que sus posibilidades de curación serán prácticamente nulas y se consideran no respondedores al tratamiento.



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

Se considera **respuesta de fin de tratamiento (RFT)** cuando el test cualitativo de fin de tratamiento es no detectable.

Se considera **respuesta virológica sostenida (RVS)** cuando el paciente presenta un test cualitativo negativo luego de 24 semanas de haber finalizado el tratamiento.

### **Recomendaciones:**

- Determinar la CV-VHC antes de iniciar el tratamiento. La determinación debe ser cuantitativa en el momento basal y en semana 12 y cualitativa en las semanas 4 y 24, al final del tratamiento y 6 meses después de finalizado el mismo.
- Los pacientes que no consigan una reducción  $\geq 2$  log de la carga viral basal, durante la semana 12 (ausencia de RVT) y los que sí la presenten pero mantengan la carga viral detectable en semana 24, deberán interrumpir el tratamiento.

“Es importante mencionar que aún en ausencia de respuesta virológica sostenida, se observó que la terapia antiviral disminuye la progresión a la fibrosis hepática, a la descompensación hepática y al HCC”.

### **RE-TRATAMIENTO**

Se puede indicar el mismo en aquéllos pacientes **No respondedores** o con **recaída** luego de un tratamiento previo. Las posibles causas del fracaso son:

- **Terapia subóptima** (tratamiento previo con interferón en monoterapia o interferón convencional y ribavirina a dosis subóptimas).
- **No respondedores verdaderos** (incapacidad de obtener respuesta virológica precoz (**RVP**) o a las 24 semanas de tratamiento, a pesar de haber recibido un tratamiento con peginterferon y ribavirina con buena adherencia, definida por el mantenimiento de las dosis iniciales durante el tratamiento, y haber recibido el tiempo de tratamiento adecuado).
- **Dosis insuficiente** (<80% de uno o dos fármacos durante <80% del tiempo prescripto) debido a incumplimiento por parte del paciente, reducción de dosis por aparición de efectos secundarios o bien la aparición de enfermedades concomitantes. En estos casos pudo tratarse de pacientes sin respuesta o con recidiva al finalizar el tratamiento.
- **Aparición tardía de respuesta virológica** (semana 24) y recidiva tras finalizar el tratamiento.

La probabilidad de respuesta en un paciente **no respondedores verdaderos** es **prácticamente nula**, por lo que no parece recomendable re-tratar a estos pacientes.

### **Por lo tanto se recomienda re-tratar a pacientes:**

- **Sin respuesta** o **recaída** a un tratamiento previo con interferón convencional con o sin ribavirina (A-I).
- **Sin respuesta** ó con **recaída** tras un tratamiento previo con peginterferón y ribavirina realizado con dosis insuficientes de algunos de los fármacos (menos del 80%) sí se considera que en el nuevo tratamiento podrán mantenerse dosis superiores (A-III).
- Con **recidiva** en los que se obtuvo el primer ARN-VHC indetectable a la semana 24 de tratamiento, puede considerarse el re-tratamiento con dosis óptimas de peginterferón y ribavirina durante un periodo de **72 semanas** (A-II).



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

“Es importante valorar en cada caso la necesidad o “urgencia” de plantear un nuevo tratamiento.”

### SEGUIMIENTO E HISTORIA NATURAL LUEGO DEL TRATAMIENTO

El seguimiento de los pacientes que han recibido tratamiento con peginterferón y ribavirina depende del tipo de respuesta al mismo.

- Todo paciente **no respondedor** debe efectuar controles semestrales para evaluar la evolución de su enfermedad y si tuviera cirrosis el control semestral deberá incluir  $\alpha$  feto- proteína y ecografía hepática para screening del HCC. Esto también incluye a los pacientes respondedores con cirrosis.

- Los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis deben efectuar controles semestrales con laboratorio y ecografía, independientemente del resultado del tratamiento antivírico.

- Toda  $\alpha$  feto-proteína que estaba “estable” y empieza a elevarse obliga a la búsqueda de HCC.

- Se considerará niveles de  $\alpha$  feto-proteína  $\geq 400$  ng/ml como diagnósticos de HCC en presencia de masa hepática.

- Se realizará Video endoscopia digestiva alta (VEDA) para screening de várices esofágicas en pacientes con cirrosis cada 2 años para confirmar su presencia en caso de hemorragia digestiva (HDA). En caso de no presentar várices esofágicas se recomendará repetir una cada 3 años. Si tiene várices esofágicas el control debe realizarse entre 6 meses y 1 año dependiendo del grado de las mismas y de los riesgos presentes.

- Todo paciente con cirrosis que haya presentado algún evento considerado como complicación mayor de cirrosis debe ser presentado para evaluación para trasplante hepático.

### TRANSPLANTE HEPÁTICO EN EL PACIENTE CON VIH

El manejo del cirrótico coinfectados con VIH no debe diferir del manejo del cirrótico VIH negativo. **En la actualidad, se considera cuando la expectativa de vida al año es menor o igual al 90%.**

- En términos generales debe considerarse la posibilidad de trasplante en todos los pacientes cirróticos en estadio B o C de Child-Pugh o con una puntuación del score MELD  $\geq 14$ . Las complicaciones clínicas que indican la necesidad de trasplante hepático y las contraindicaciones de este, se exponen en las tablas 1 y 2 (Apéndice).

- Los criterios de inclusión del paciente infectado por VIH en lista de espera de trasplante hepático son los mismos que los aceptados en los VIH negativo, sumándose requisitos dependientes del VIH, y la experiencia limitada en este campo.

- Respecto al VIH deberá tener CD4 mayores a 100 células/mm<sup>3</sup> y la posibilidad de un tratamiento antirretroviral efectivo. No debe haber tenido ninguna enfermedad definidora de SIDA, a excepción de aquellas fáciles de tratar y prevenir.

- El paciente deberá tener una evaluación psiquiátrica y social favorable y cumplir el período de abstinencia de tóxicos recomendado.



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

### **MANEJO DE HEPATITIS C AGUDA**

Se sospecha ante cuadro clínico compatible, exposición de riesgo, seroconversión documentada. Es posible el diagnóstico de infección aguda o reciente por VHC en presencia de una elevación subclínica de transaminasas en controles rutinarios.

La detección de anti-VHC sólo es posible en el 50% de los pacientes al inicio de la clínica y puede retrasarse su aparición hasta 3 meses después de la infección. Por ello, **el diagnóstico de la infección aguda por VHC se basa en la determinación del ARN-VHC y en la elevación de la ALT > 10 sobre el límite superior normal**

Los casos con RVS oscilan entre el 60 y 90%. Debido que el clearance espontáneo del VHC en coinfectados es bajo (5%) y el riesgo de cronicidad es alto, consideramos que el tratamiento temprano podría ser beneficioso. Por tanto:

- Deberá ofrecerse el tratamiento de hepatitis aguda por VHC a todo paciente sin contraindicaciones.
- Se recomienda esperar hasta la semana 12, para evitar tratar a pacientes con aclaramiento espontáneo.
- El tratamiento de la infección aguda por VHC en pacientes con VIH recomendado es PEG-IFN (más RBV de acuerdo al médico tratante) y será por 24 semanas.
- Se aconseja el control de viremia (CV VHC) basal; a la semana 4: PCR, si ésta es negativa se solicitará en semana 12 PCR y si es positiva CV HCV; semana 24 PCR o CV-VHC dependiendo del método más sensible disponible y PCR 6 meses después de finalizado el tratamiento.
- La tasa de aclaramiento de la infección aguda por VHC con tratamiento es mayor que la tasa de aclaramiento espontánea.
- Se considera repuesta virológica sostenida (**RVS**) cuando el paciente presenta un **test cualitativo negativo** 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento.

**“La infección aguda por VHC puede ocurrir tanto en pacientes previamente no expuestos como en aquellos con aclaramiento previo espontáneo o mediante tratamiento”**

### **RE-INFECCIÓN POR VHC TRAS RESPUESTA SOSTENIDA AL TRATAMIENTO**

La re-infección por el VHC en pacientes que se han curado ha sido descrita lo que permite suponer que el grado de inmunidad que confiere esta infección es relativo pudiendo re-infectarse por un VHC con distinto subtipo o genotipo. Se recomienda: Las medidas de profilaxis de infección por VHC deben mantenerse en los portadores del anti-VHC con ARN VHC negativo independientemente de si dicha situación se produjo de forma espontánea o como consecuencia de un tratamiento vírico (A-IIIb).



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

### APENDICE

#### ANEXO 1

#### Interpretación de los test de VHC

Anti-VHC	VHC- RNA	Interpretación
Positivo	Positivo	VHC Aguda o crónica dependiendo del contexto clínico
Positivo	Negativo	Resolución de VHC; VHC aguda con baja viremia (se debe repetir cada 3 meses por un año para considerar curación)
Negativo	Positivo	Infección aguda temprana; VHC crónica en inmunosupresión (Falso positivo VHC-ARN)
Negativo	Negativo	Ausencia de VHC

**Score Child-Pugh:** se utiliza en la valoración pronóstica de los pacientes con enfermedad hepática crónica, principalmente con cirrosis. Originalmente fue usado como predictor de mortalidad durante la cirugía, en cambio ahora se utiliza para determinar el pronóstico, como así también la necesidad de transplante hepático. El score emplea 5 medidas clínicas de enfermedad hepática (Bilirrubina, Albúmina sérica, RIN, Ascitis, Encefalopatía hepática). Cada medición presenta una puntuación de 1 a 3 (en grado creciente de severidad), como se observa a continuación:

Medida	1 punto	2 puntos	3 puntos	unidades
Bilirrubina (total)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)	µmol/l (mg/dl)
Albúmina sérica	>35	28-35	<28	g/l
RIN	<1.7	1.71-2.20	> 2.20	-
<u>Ascitis</u>	No	Leve	Severa	-
Encefalopatía Hepática	No	Grado I-II (o suprimida con medicación)	Grado III-IV (o refractaria)	-

## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

	Clase	Supervivencia al año	Supervivencia al 2° año
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

**Score MELD:** es un sistema de puntuación para valorar la severidad de la enfermedad hepática crónica. Fue inicialmente desarrollada para predecir muerte dentro de los 3 meses en pacientes que habían sido sometidos a shunts portosistémicos transyugulares y luego se encontró útil para determinar pronóstico y prioridad para recibir un trasplante hepático. Utiliza como variables de medición la bilirrubina y creatinina séricas y el RIN (Razón Internacional Normalizada). Se calcula en base a la siguiente fórmula:

$$\text{MELD} = 3.78[\text{Bilirrubina}(\text{mg/dl})] + 11.2[\text{RIN}] + 9.57[\text{creatinina}(\text{mg/dl})] + 6.43$$

En la interpretación del Score Meld en pacientes hospitalizados, la mortalidad a 3 meses es:

40 o más	100% mortalidad
30-39	83% mortalidad
20-29	76% mortalidad
10-19	27% mortalidad
<10	4% mortalidad

### **METAVIR y Test de Ishak estadificación para fibrosis hepática**

Descripción	METAVIR (F) (A)		Ishak (S)
No fibrosis	0	0	0
Fibrosis portal sin septos	1	1	1-2
Fibrosis portal con pocos septos	2	2	3
Fibrosis septal sin cirrosis	3	3	4
Cirrosis	4	4	5-6

## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

**Tabla 1: FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA TERAPEUTICA**

- I. Factores basales (al inicio del tratamiento)
  - A. **Factores relacionados con el VHC:**
    - Genotipo del VHC
    - Carga viral VHC
  - B. **Factores relacionados con la hepatopatía**
    - Grado de fibrosis
    - Esteatosis hepática
    - Resistencia a la insulina
    - Hepatopatías de otra etiología
  - C. **Factores relacionados con el paciente:**
    - Edad
    - Raza
    - Peso corporal
    - Ingesta de alcohol
  - D. **Factores relacionados con la enfermedad por VIH:**
    - Linfocitos CD4
    - Carga viral VIH
    - TARV
- II. Factores durante el tratamiento
  - Respuesta virológica rápida (**RVR**).
  - Respuesta virológica precoz (**RVP**).

**Tabla 2: Complicaciones clínicas que indican el trasplante hepático.**

I) En pacientes con ascitis:

- Ascitis refractaria al tratamiento habitual (sólo ascitis)
- Antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea
- Mala nutrición. Hipoalbuminemia (<28 g/L)
- Insuficiencia renal funcional
- Hiponatremia (<133 mEq/L)
- Disminución de excreción urinaria de sodio (<2 mEq/d)
- Disminución de aclaramiento renal de agua libre (<6 ml/min)
- Hipotensión arterial (Presión arterial media <85 mmHg)

II) Encefalopatía hepática aguda o crónica si condiciona mala calidad de vida

III) Pacientes con hemorragia digestiva por hipertensión portal no controlable con otros métodos. Siempre indicado cuando ocurre en pacientes con estadio C de Child-Pugh

IV) Síndrome hepatorenal.

V) Carcinoma hepatocelular.



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

### **Tabla 3: Contraindicaciones del trasplante hepático**

#### **1. Generales: -Absolutas:**

- Adherencias masivas
- Trombosis portal completa (valorar cirugía alternativa que permita la realización posterior del trasplante)
- Enfermedad extrahepática con pronóstico mortal a corto plazo

#### **-Relativas:**

- Mal estado nutricional.
- Insuficiencia renal.
- Edad avanzada.
- Cirugía abdominal o neoplasias extrahepáticas previas.

#### **2. Específicas: -Alcohólicos:**

- Patología alcohólica extrahepática significativa
- Deterioro neuropsicológico significativo
- Abstinencia alcohólica menor de 6 meses o condiciones socio-familiares desfavorables

#### **-Infección por VHB:**

- Datos de replicación viral activa: DNA-VHB detectable

#### **-Infección por VIH:**

- Infección o neoplasia oportunista activa
- CD4<100 células/mm<sup>3</sup>
- No posibilidad de control virológico con tratamiento antirretroviral

### **ANEXO 2**

#### **Tratamiento en pacientes con insuficiencia renal y/o hemodiálisis**

No existe información suficiente sobre el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados con insuficiencia renal, por lo que las recomendaciones deben extrapolarse de datos obtenidos de pacientes mono-infectados.

- En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina > 50 ml/min) puede utilizarse interferón pegilado y ribavirina con estrecha monitorización de su toxicidad.

- En pacientes con insuficiencia renal con clearance de creatinina < 50 ml/min, está contraindicado el tratamiento con ribavirina por lo que el tratamiento del VHC se realizará con interferón pegilado en monoterapia.

- En pacientes en hemodiálisis no se recomienda el uso de ribavirina por tanto el tratamiento debe ser realizado con interferón pegilado en monoterapia con dosis ajustadas.

- Si esta indicado, debe realizarse siempre el tratamiento del VHC antes de iniciar el programa de trasplante renal.

#### **Tratamiento del VHC en coinfectados con bajos niveles de linfocitos CD4**

La experiencia de tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes con niveles de linfocitos CD4<200 células/mm<sup>3</sup> es muy escasa. Se sugiere:

- En lo posible, diferir el inicio del tratamiento del VHC hasta obtener cifras superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> mediante el control de la infección por VIH.



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

- Cuando no es previsible una mejoría a corto plazo de la cifra de linfocitos CD4+ (ej. pacientes con cirrosis), se puede considerar el tratamiento en pacientes con riesgo-beneficio favorable, como en fibrosis moderada o avanzada, factores favorables de respuesta al tratamiento y buen control del VIH (CV indetectable).
- Si se inicia tratamiento del VHC en pacientes con bajos CD4, se debe extremar la vigilancia de complicaciones, lo que incluye el riesgo de infecciones oportunistas y de descompensación hepática en pacientes con cirrosis.

### **Tratamiento de la hepatitis c en pacientes de edad avanzada**

Los pacientes mayores de 65 años con hepatitis C tienen comorbilidades relevantes que disminuyen sus expectativas de vida y pueden hacer poco significativos los beneficios del tratamiento del VHC. Sin embargo hoy en día se considera que la edad **no debe** ser una contraindicación por sí misma.

### **Hepatitis mixtas: VHB-VHC**

Los pacientes con más de un virus de hepatitis presentan con frecuencia fenómenos de interferencia replicativa entre los distintos virus. Sin embargo, la historia natural de la hepatopatía es más acelerada.

- En todo paciente con VIH deberá descartarse coinfección por virus de hepatitis B y C. En aquellos HbsAg (+) o con infección aguda por VHB (IgM antiHBcore positivo) deberá descartarse además coinfección por VHD. Esta recomendación debe aplicarse especialmente, pero no exclusivamente, a pacientes usuarios de drogas intravenosas.
- En todo paciente con coinfección por más de un virus de hepatitis (VHB, VHC y/o VHD) deberá determinarse la viremia de VHB y VHC y la presencia o no de VHD.
- En todo paciente con infección múltiple por virus de hepatitis deberá considerarse el tratamiento específico de aquellas infecciones con replicación activa.



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

### BIBLIOGRAFIA

1. Thomson, B. J. and Finch R.G. Hepatitis C virus infection. Clin Microbiol Infec 2005; 11: 86-94.
2. Nelson M, et al. BHIVA guidelines: Coinfection with HIV and chronic hepatitis C virus. HIV Med 2003; 4: 52-62.
3. Sulkowski, Mark et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. AIDS 2007, 21: 2209-2216.
4. Smith Colette, et al. Risk of Hepatitis-Related Mortality Increased Among Hepatitis C Virus/HIV coinfecting Drug users compared with drug users infected only hepatitis C.
5. Li- Ping Deng, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2009 February 28; 15(8): 996-1003.
6. Núñez Marina. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. Journal of Hepatology 2006; 44:S132-S139.
7. Braitsain, Paula et al. Special considerations in the initiation and management of antiretroviral therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis C. AIDS 2004; 18:2221-2234.
8. Bruno, Raffaele et al. Natural history of compensated viral cirrhosis in a Cohort of patients with HIV infection. JAIDS 2007 Volume 46:297-303.
9. Sterling, Richard et al. Steatohepatitis: Risk factors and Impact on disease severity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. Hepatology 2008 april; 47(4): 1118-1127.
10. Valerio, Laure. Baseline CD4 cell count outcome of pegylated interferon plus ribavirina therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. JAIDS 2007; 00: 000-000.
11. Pouti, M. et al. Hepatocellular carcinoma in HIV- infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. AIDS 2004; 18: 2285-2293.
12. Bruno, Raffaele et al. Management of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus infected patients. Journal of Hepatology 2006; 44:S146-S150.
13. Brau, N. et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a US-Canadian multicenter study. J Hepatol 2007; 47: 527-537.
14. Mocrofta, Amanda et al. for the EuroSIDA Study Group. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? AIDS, 2005: 2117-2125.
15. The D:A:D Study Group. Liver- Related Deaths in persons Infected With the Human Immunodeficiency Virus. Arch Intern Med. 2006; 166: 1632-1641.
16. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. World J Gastroenterol 2009; 15(18): 2190-2203.
17. Kelleher, T. et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV-HCV coinfecting patients using serum fibrosis markers: The SHASTA index. Journal of Hepatology (2005) 43: 78-84.
18. Kelleher, T. et al. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. Journal of Hepatology 2006; 44:S126-S131.
19. Loko, M. et al. Validation and comparison of simple non invasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfecting patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1973-1980.



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

20. Koda M, et al. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 297-306.
21. Sandeep Mukherjee et al. Updated Hepatitis C, 2008. *Gastroenterology*.
22. Scott D. Parker, MD. Review. Evaluation and treatment of hepatitis in patients with coexisting HIV infection. *Medscape*. 2008.
23. Hughes, C. et al. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 Update. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(1): 74-82.
24. Brau, Norbert. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients in the era of Pegylated interferon and ribavirina. *Seminars in Liver Disease*. Volume 25. Number 1. 2005.
25. Shiratori, Y. et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Inter Med* 2000; 132: 517-524.
26. Torriani, Francesca et al. for the APRICOT Study Group. Peginterferon alfa-2a plus ribavirina for chronic Hepatitis C virus infection in HIV- infected patients. *NEJM* 2004; 351: 438-50.
27. Laguno, M. et al. Predictive value of early virologic response in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients treated with an Interferon-based regimen plus ribavirina. *JAIDS* 2006; 00:000-000.
28. Dore, G. et al. *AIDS* 2007, 21:1555-1559.
29. Bessone, F. Manejo actual del paciente coinfectado VIH/VHC, Actualizaciones en Hepatología 2009 Jun; 1(1):12-23.
30. Rockstroh, J. et al. Influence of Hepatitis C Virus Infection on HIV-1 Disease Progression and Response to Highly Active Antiretroviral Therapy. *JID*. 2005; 192:992-1002.
31. Fainbom, H. et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus positive population from Argentina. *A multicenter study. J Viral Hepatitis* 1999; 6:53-8.
32. Macias, J. et al. Prediction of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006; 55:409-414.
33. Caster, L. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343-350.
34. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
35. Pugh, R. et al. (1973). "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices". *The British Journal of surgery* 60 (8): 646-9.
36. Malinchoc M, et al. "A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts". *Hepatology* 2000; 31 (4): 864-71.
37. Kamath, P. "A model to predict survival in patients with end-stage liver disease". *Hepatology* 2001; 33 (2): 464-70.
38. Kamath PS, Kim WR. "The model for end-stage liver disease (MELD)". *Hepatology* 2007; 45 (3): 797-805.
39. Ashwani K. Bhupinderjit S. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: Clinical review. *World J Gastroenterol* 2009 August 14; 15(30): 3713-3724.
40. Recomendaciones del Consenso Argentino de Coinfección VIH-VHC 2007 (A.A.E.E.H: Asociación Argentina para el Estudio de Enfermedades Hepáticas).
41. Guías Americanas para el Estudio de las enfermedades hepáticas 2009 (A.A.S.L.D: American Association for the Study of Liver Diseases).
42. Guías Europeas para el estudio de las enfermedades hepáticas 2009 (E.A.S.L:



## HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

---

European Association for the Study of the Liver).

**43.** Recomendaciones de GESIDA / PNS / AEEH 2009 (Grupo de Estudios del SIDA, Secretaria del Plan Nacional sobre el Sida, Asociación Española para el Estudio del Hígado).



## **HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA**

---

### Autores:

Elías Claudia Mabel; Ameijeiras Beatriz; Bruguera José María; Losso Marcelo H. en representación del Comité de SIDA y miembros del equipo de consenso.

### Comité de SIDA:

Dr. Javier Toibaro, Dra. Viviana Ybarra, Enf. Juan Ebenrstejin, Dr. Alejandro Hakim, Dra. Irene Foradori, Lic. Liliana León, Farm. María Inés Morales.

### Equipo de Consenso:

Dr. Guillermo Viloría, Dra. Claudia Checa Cabot, Dra. Silvina Ivalo, Farm. Juan Ramos, Dr. Eduardo Marini, Dra Graciela Daleoso.