

Document de Consens
per a la Coinfecció pel
Virus de la Immunodeficiència Humana
i els
Virus de les Hepatitis
a Catalunya

b j l i m b g t r o s z m k v f
r c s e k n p j k j y v e x i t
z s w g t f h u j m l p o a s w
f y r e l o **c** n c v b ç w q a p
p y v f s **h i v** k l o i m n b g
z d s e **v g v h a** i m b e w q a
u y i j h c f **b** m z q k w t r f
g h d x e w y t l ç h z d v b u
j n f v g x d c e f ç o m k j g
x s p u n g r q w e c m i b t v
ç o m i b y v r c e x w z q k h



© 2005 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Direcció General de Salut Pública
Tiratge: 1.000 exemplars

Producció editorial: Prous Science, S.A.

Queda rigorosament prohibida, sense l'autorització per escrit del titular del *Copyright*, sota les sancions establertes a les lleis, la reproducció parcial o total d'aquesta obra per qualsevol mitjà o procediment, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, així com la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec públic.

La traducció d'aquesta publicació ha estat patrocinada per Prous Science, S.A.

El contingut d'aquesta publicació reflecteix exclusivament les recerques i les conclusions pròpies dels autors, i es presenta com un servei a la població i als professionals sanitaris.

Dipòsit legal: B-14456-05

Document de Consens
per a la Coinfecció pel
Virus de la Immunodeficiència Humana
i els
Virus de les Hepatitis
a Catalunya



Direcció

Albert Giménez Masat

Direcció General de Salut Pública,
Departament de Salut.

Coordinació

Elisabeth Buira Mélich

Direcció General de Salut Pública,
Departament de Salut.

Autors

A. Ballesteros

Unitat Clínica del VIH,
Servei de Medicina Interna,
Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

P. Domingo

Unitat de Malalties Infeccioses,
Servei de Medicina Interna,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona.

D. Fuster

Unitat Clínica del VIH,
Servei de Medicina Interna,
Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

A. Jaén

Centre d'Estudis Epidemiològics
sobre la Sida de Catalunya,
Departament de Salut,
Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

M. Laguno

Serveis d'Infeccions i d'Hepatologia,
Hospital Clínic, Barcelona.

J. Mallolas

Serveis d'Infeccions i d'Hepatologia,
Hospital Clínic, Barcelona.

J.M. Miró

Servei de Malalties Infeccioses
Hospital Clínic – IDIBAPS,
Universitat de Barcelona, Barcelona.

A. Pahissa

Servei de Malalties Infeccioses,
Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Barcelona.

R. Planas

Unitat d'Hepatologia,
Servei de l'Àpares Digestiu,
Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

A. Rafecas

Servei de Cirurgia,
Hospital Universitari de Bellvitge,
Barcelona.

E. Ribera

Servei de Malalties Infeccioses,
Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Barcelona.

A. Rimola

Servei d'Hepatologia,
Hospital Clínic-IDIBAPS,
Universitat de Barcelona, Barcelona.

G. Ruff

Servei de Malalties Infeccioses,
Hospital Universitari de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

J.M. Sánchez-Tapias

Serveis d'Infeccions i d'Hepatologia,
Hospital Clínic, Barcelona.

C. Tural

Unitat Clínica del VIH,
Servei de Medicina Interna.
Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

V. Vargas

Servei d'Hepatologia,
Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Barcelona.

X. Xiol

Servei de l'Àpares Digestiu
Hospital Universitari de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Índex

Pròleg	IX
Presentació	XI
Introducció	
A. Jaén	1
Profilaxi de les hepatitis víriques	
V. Vargas i E. Ribera	5

Coinfecció pel virus de l'hepatitis B

- Importància de la coinfecció pel VHB
 D. Fuster, R. Planas i C. Tural
- Diagnòstic de la infecció pel VHB i del grau d'afectació hepàtica
 R. Planas i C. Tural
- Influència del tractament antiretroviral en els pacients amb hepatitis B crònica
 G. Ruffí i X. Xiol
- Tractament de la infecció pel VHB
 P. Domingo i X. Xiol
- Nous fàrmacs per al tractament de l'hepatitis B en els pacients coinfectats
 E. Ribera i V. Vargas

Coinfecció pel virus de l'hepatitis C

- Importància de la coinfecció pel VHC
A. Ballesteros, R. Planas i C. Tural 43
 - Diagnòstic de la infecció pel VHC i del grau d'afectació hepàtica
V. Vargas i A. Rafecas 49
 - Influència del tractament antiretroviral en els pacients
amb hepatitis C crònica
A. Pahissa i G. Rufí 55
 - Tractament de la infecció pel VHC
M. Laguno, J. Mallolas i J.M. Sánchez-Tapias 61
 - Nous fàrmacs per al tractament de l'hepatitis C
en pacients coinfectats
E. Ribera i V. Vargas 71
- Maneig dels pacients VIH positius policoinfectats (VHC-VHB)
M. Laguno, J. Mallolas i J.M. Sánchez-Tapias 77
- Trasplantament hepàtic en pacients amb infecció pel VIH
J.M. Miró i A. Rimola 79

Pròleg

Les persones infectades pel VIH pateixen, sovint, un problema afegit que dificulta la seva recuperació: es tracta de l'aparició de noves patologies associades, com ara les hepatitis víriques, en especial les hepatitis B i C. Així, els principals reptes plantejats actualment als professionals que es dediquen a investigar el virus de la sida són, d'una banda, el diagnòstic i tractament del malalt coinfecat pel VIH i l'hepatitis, i de l'altra, aconseguir una millor prevenció entre aquells col·lectius més propensos a contraure aquestes malalties.

En els darrers anys, l'aparició de nous fàrmacs per al tractament de malalts amb coinfecció pel VIH i pels virus de l'hepatitis B i C està millorant la qualitat de vida de les persones afectades. Però, com en tots els camps, un dels punts importants en el món sanitari, i en especial pel que fa al virus de la sida, és la continuïtat en la formació dels professionals.

Per tant, aquest document de consens neix amb la voluntat de convertir-se en una eina important d'estudi a través de la qual els professionals sanitaris puguin disposar d'elements que els ajudin a la presa de decisions en el control clínic dels pacients amb coinfecció. També espero que sigui un document de referència en l'àmbit dels serveis sanitaris i de la salut pública.

El plantejament i l'abordatge de noves situacions sorgides com a conseqüència de l'augment de la supervivència de persones afectades per malalties greus –en aquest cas la sida–, fa que les institucions responsables dels serveis de salut donin suport a iniciatives que puguin millorar la qualitat de vida dels pacients. En aquest sentit, vull destacar la iniciativa i la voluntat d'endegar a Catalunya els primers trasplantaments hepàtics a l'Estat espanyol en persones infectades pel VIH i els virus de l'hepatitis que han desenvolupat una hepatopatia crònica greu.

Catalunya compta amb un col·lectiu important d'experts en els virus de l'hepatitis i del VIH, gràcies a la dedicació dels quals ha estat possible l'elaboració d'aquest document de gran vàlua que, a més d'aportar informació al col·lectiu, contribuirà a la formació tan necessària en un sector en procés de canvi constant. Des d'aquí vull agrair-los l'esforç que ha fet possible l'edició d'aquest manual, que ha de repercutir en la millora de les expectatives de vida de les persones afectades.

Marina Geli
Consellera de Salut

Presentació

En els darrers 25 anys hem assistit a una gran expansió dels coneixements sobre els virus de l'hepatitis, amb la caracterització de cinc virus denominats amb les cinc primeres lletres de l'alfabet (A, B, C, D, i E), diferents en l'estructura genòmica i en la manera de transmetre's, però que causen la mateixa malaltia hepàtica, que consisteix en graus variables d'inflamació i necrosi dels hepatòcits. Avui sabem reconèixer cada un dels virus amb mètodes de laboratori a l'abast de quasi totes les institucions sanitàries, quantificar la càrrega infecciosa, tractar les formes que progressen a la cronicitat i prevenir les noves infeccions amb procediments salubres i amb vacunes.

Durant aquest mateix temps també hem assistit a l'aparició d'una malaltia nova, la sida, causada per un agent víric que no estava identificat perquè no afectava els humans, el virus de la immunodeficiència humana (VIH), d'una gran agressivitat i que causava la mort a la majoria dels infectats al cap de pocs anys de contraure la infecció.

La combinació d'esforços entre els investigadors i la indústria farmacèutica ha permès en un temps rècord reconèixer els mecanismes pels quals el VIH destrueix el sistema immunitari i causa la malaltia, i trobar una combinació de fàrmacs amb una acció antiviral potent que ha aconseguit frenar el curs progressiu de la infecció amb una gran eficàcia i transformar la infecció pel VIH, que fins ara era una malaltia mortal, en una infecció crònica controlable amb la medicació.

El VIH comparteix amb els virus de l'hepatitis, especialment el virus de l'hepatitis B i el de l'hepatitis C, els mateixos mecanismes de transmissió, la

via parenteral, la sexual i la vertical. Així, una elevada proporció dels malalts que s'han exposat al contagi per qualsevol d'aquestes vies han pogut adquirir més d'una infecció vírica, pel virus de l'hepatitis B o de l'hepatitis C i pel VIH. La coinfecció per un dels virus de l'hepatitis i pel VIH planteja uns problemes diferents que els dels malalts infectats per un sol virus; problemes que, sovint, són més complicats.

Aquest manual ha estat preparat per iniciativa de la Direcció General de Salut Pública del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, amb la intenció d'abordar els problemes que planteja el maneig dels malalts amb coinfecció pel virus de la sida i els virus de l'hepatitis, i facilitar als metges i metgesses assistencials els recursos necessaris per al diagnòstic i per a la presa de decisions terapèutiques, així com els criteris per ampliar la prevenció en tots aquells grups de població exposats a contraure aquestes infeccions.

El que hem après del tractament de les hepatitis cròniques B i C en aquests darrers anys, amb els nous fàrmacs (lamivudina i adefovir per a l'hepatitis B i interferó pegilat i ribavirina per a l'hepatitis crònica C) és, sens dubte, d'utilitat en el moment de planejar el tractament d'un malalt coinfectat amb el VIH. Però aquest coneixement l'haurem de complementar amb el de les particularitats que comporta una infecció subjacent pel VIH.

Tota aquesta informació és recent. S'ha après com s'ha de manejar el tractament dels malalts amb coinfecció pel VIH i pels virus de l'hepatitis B o C quan s'ha comprovat que hi poden haver interaccions entre els fàrmacs per a les hepatitis i els que pretenen combatre el VIH. La coinfecció pel VIH i l'hepatitis, a més de ser un problema recent, és un problema clínic important. Fa uns quants anys els malalts infectats pel VIH es morien de la sida. L'hepatitis vírica crònica que sovint tenien aquests malalts era silenciosa o poc expressiva. Avui dia, els malalts infectats pel VIH no es moren de la sida, sinó de l'hepatitis B o C, que arriba a la seva fase terminal molt més ràpidament que en les persones immunocompetents. Si poguéssim prevenir les hepatitis B o C i si tractéssim amb la màxima eficàcia possible els malalts coinfectats, s'obriria un escenari d'esperança per als malalts.

Aquest manual pretén anar en aquesta direcció, ajudar els metges assistencials a aconseguir una atenció de qualitat dels malalts coinfectats que eviti que els que presenten infecció pel VIH que han superat el risc de morir-se de la sida es morin d'una cirrosi causada pel virus de l'hepatitis B o C.

Els autors han estat escollits per la seva experiència en el tractament d'aquests malalts. La major part dels capítols estan escrits per metges infectòlegs i metges hepatòlegs, que han treballat en equip, dels hospitals de Barcelona amb més experiència en aquest camp.

Amb seguretat representarà una eina d'estudi molt important.

Miquel Bruguera

President del Consell Assessor de l'Hepatitis

Introducció

A. Jaén

Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la Sida de Catalunya, Departament de Salut, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Des de la introducció l'any 1996 del tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA), hi ha hagut un canvi en la història natural de l'epidèmia de la infecció pel VIH, ja que ha augmentat el període d'incubació fins a l'evolució vers la sida, han disminuït els ingressos hospitalaris i ha augmentat la supervivència dels pacients infectats pel VIH (1-3). En aquest context de gran efectivitat d'aquests tractaments, un dels principals problemes és la coinfecció de virus hepàtics amb el VIH. D'una banda els pacients coinfectats tenen més risc de progressió a cirrosi o malaltia hepàtica descompensada (4, 5). D'altra banda, i encara que els pacients amb virus de l'hepatitis B i C també gaudeixen dels beneficis del TARGA (6), segueixen presentant una mortalitat i una morbiditat més elevada (7, 8). A més, com que el risc de toxicitat als fàrmacs antiretrovirals es més alt en els pacients coinfectats, això dificulta les seves possibilitats d'un tractament adequat (9, 10).

Els virus de les hepatitis B i C tenen una ruta de transmissió similar al VIH, tot i que el VHC acostuma a transmetre's majoritàriament per via parenteral i el VHB, per via sexual. En el nostre medi, certs grups de risc, com els usuaris de drogues per via parenteral (UDVP), tenen una alta prevalença de coinfecció pel VHC, al voltant del 90%, tal com han reportat estudis tant a Catalunya (11) com a d'altres comunitats autònomes (12, 13). Aquesta alta prevalença de coinfecció en aquest col·lectiu, juntament amb el fet que, en usuaris de drogues en el nostre medi, la via més freqüent d'adquisició de

la infecció pel VIH ha estat la parenteral, explica l'alta prevalença d'hepatitis C en pacients VIH positius. Tanmateix, en els últims anys, la via de transmissió més freqüent en els nous diagnòstics d'infecció pel VIH és la sexual (14), i això fa que siguin necessaris estudis que ens indiquin quina és la prevalença actual de coinfecció pel VHC.

El projecte PISCIS és un estudi de cohort prospectiva i multicèntrica, que recull la informació del seguiment clínicoepidemiològic dels pacients amb infecció pel VIH/sida visitats a partir de l'1 de gener de 1998 a deu hospitals de Catalunya i un de les Illes Balears (15). En aquest estudi es troba una prevalença global de coinfecció pel VHC del 47% que, encara que és alta, comparada amb altres estudis nord-americans (16, 17), és similar a d'altres cohorts europees (8) i, en tot cas, està estretament relacionada amb l'alta prevalença d'UDVP en la cohort PISCIS (45%). Entre els nous diagnòstics d'infecció en la cohort (els pacients amb primera serologia positiva d'infecció pel VIH durant el període d'estudi i que van ser visitats en un període inferior a un any des del seu diagnòstic), la prevalença de coinfecció pel VHC és més baixa (28%), igual que la proporció d'UDVP (24%).

Pel que fa a la prevalença de la infecció pel VHB, en la cohort PISCIS fou del 7%, similar a la prevalença trobada en d'altres estudis nacionals i internacionals. Així, en la cohort VIH/ACH (VACH), que recull dades del seguiment de pacients seropositius pel VIH de 15 hospitals de diferents comunitats autònomes espanyoles, incloent-hi dos hospitals de Catalunya, es va observar una prevalença de coinfecció pel VHB del 6% (18). En la cohort nord-americana *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS), constituïda per homes homosexuals, es va observar un 8% de prevalença de coinfecció VIH/VHB (19).

En conclusió, veiem una alta prevalença de coinfecció pel VIH i els virus de l'hepatitis B i C en el nostre medi, que és important conèixer atesa la gran rellevança que té pel maneig i tractament d'aquests pacients. Tanmateix, s'ha de continuar realitzant el monitoratge d'aquesta prevalença, que pot anar canviant a causa dels canvis en el patró de transmissió de la infecció pel VIH.

BIBLIOGRAFIA

1. Palella, F.J.; Delaney, K.M.; Moorman, A.C. i cols. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med 1998; 338: 853-860.

2. Mocroft, A.; Vella, S.; Benfield, T.L. i cols. *Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1*. The Lancet 1998; 352: 1725-1730.
3. Moore, R.; Chaisson, E. *Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy*. AIDS 1999; 13: 1933-1942.
4. Soto, B.; Sánchez-Quijano, A.; Rodrigo, L. i cols. *Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis*. J Hepatol 1997; 26: 1-5.
5. Graham, C.S.; Baden, L.R.; Yu, E. i cols. *Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis*. Clin Infect Dis 2001; 33: 562-569.
6. Tedaldi, E.M.; Baker, R.K.; Moorman, A.C. i cols. *Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis 2003; 36: 363-367.
7. Thio, C.L.; Seaberg, E.C.; Skolasky, Jr. i cols. *HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS)*. Lancet 2002; 360:1921-1926.
8. Jaggy, C.; von Overbeck, J.; Ledergerber, B. i cols. and the Swiss HIV Cohort Study. *Mortality in the Swiss Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population*. Lancet 2003; 362: 877-878.
9. Borgia, G.; Reynaud, L.; Gentile, I.; Piazza, M. *HIV and hepatitis C virus: Facts and controversies*. Infection 2003; 31: 232-240.
10. Law, W.P.; Dore, G.J.; Duncombe, C.J. i cols. *Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT cohort, Thailand, 1996-2001*. AIDS 2003; 17: 2191-2199.
11. Jiménez Fàbrega, X.; Carballo Almeida, A.; Batalla Martínez, C. *Prevalencia de la infecció per los virus de la hepatitis B, C e immunodeficiencia humana en usuaris de drogas*. Aten Primaria 1999; 24: 368-371.
12. Pallás, J.R.; Fariñas-Álvarez, C.; Prieto, D.; Delgado-Rodríguez, M. *Coinfections by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned injecting drug users*. Eur J Epidemiol 1999; 15: 699-704.
13. Santana, O.E., Malé, M.L., Hernández, J.F., Limiñana, J.M., Martín, A.M. *Prevalence of serologic markers of HBV, HDV, HCV and HIV in non-injection drug users compared to injection drug users in Gran Canaria, Spain*. Eur J Epidemiol 1998; 14: 555-561.
14. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la Sida de Catalunya (CEESCAT). *Sistema integrat de vigilància epidemiològica de l'HIV/sida a Catalunya (SIVES). Incorpora dades de la vigilància epidemiològica d'infeccions de transmissió sexual i de tu-*

- berculosi a Catalunya. Informe anual 2003*. Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Barcelona 2003; Document Tècnic CEESCAT, 16.
15. Jaén, A.; Casabona, J.; Miró, J.M. i cols. i grup d'estudi PISCIS. *Características clinicoepidemiológicas y tendencias en el tratamiento antirretroviral de una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. 11th Conf Retroviruses Opportunistic Infect. San Francisco (USA) 2004; abstract nº 862.
 16. Sherman, K.E.; Rouster, S.D.; Chung, R.T.; Rajcic, N. *Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: A cross-sectional analysis of the US adult AIDS clinical trials group*. CID 2002; 34: 831-837.
 17. Tedaldi, E.M.; Hullsiek, K.H.; Malvestutto, C.D. i cols. for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Prevalence and characteristics of hepatitis C virus coinfection in a human immunodeficiency virus clinical trials group: The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS*. CID 2003; 36: 1313-1317.
 18. Roca, B.; Suárez, I.; González, J. i cols. *Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain*. J Infect 2003; 47: 117-124.
 19. Thio, C.L.; Seaberg, E.C.; Skolasky, Jr. *HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS)*. Lancet 2002; 360: 1921-1926.

Profilaxi de les hepatitis víriques

V. Vargas¹ i E. Ribera²

*¹Servei d'Hepatologia, ²Servei de Malalties Infeccioses,
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona*

INTRODUCCIÓ

Els pacients infectats pel VIH tenen una sensibilitat especial a les infeccions en general i, més específicament, a les hepatitis virals, amb les quals comparteix mecanismes de transmissió. Per aquest motiu, sempre que sigui possible, se'ls indicaran mesures de profilaxi en forma d'immunització activa. En el cas de les infeccions virals, les hepatitis A i B (Taula 1) poden prevenir-se amb vacunes. No és així amb l'hepatitis C, per a la qual només poden recomanar-se mesures generals de prevenció.

Ateses les especials condicions dels pacients infectats pel VIH, s'han de tenir en compte algunes peculiaritats. Així, com menys avançada estigui la infecció pel VIH, la resposta vacunal serà més bona, ja que el deteriorament del sistema immunitari serà inferior. Per tant, és millor iniciar la vacunació en fases inicials de la malaltia, o bé després que el TARGA aconsegueixi disminuir la càrrega viral i millorar el sistema immunitari. Es recomana la vacunació quan el pacients portin un mínim de quatre setmanes amb TARGA. Sempre que sigui possible, es recomana fer un cribratge postvacunal per objectivar si les tandes de vacunació han estat efectives, és a dir, si han aconseguit un nivell suficient d'anticossos protectors (1).

Taula 1. Vacunació contra el virus de les hepatitis en pacients infectats pel VIH

	<i>Grups indicats</i>	<i>Observacions</i>
Antihepatitis B	Adults: universal	Doble dosi: 40 µg en tres administracions (0, 1 i 6 mesos) Amb cribratge prevacunal (anti-HBc)
Antihepatitis B	Nens: universal	En néixer: primera dosi abans dels 2 mesos d'edat
Antihepatitis A	Adults: infectats VHB i/o C; llista de trasplantament; situació de risc (homosexuals, drogoaddictes, receptors d'hemoderivats, risc ocupacional, manipuladors d'aliments)	1440 U en dues administracions (0 i 6 mesos) Amb cribratge prevacunal (anti-VHA)

HEPATITIS B

La infecció pel VIH incrementa el risc d'infecció crònica pel virus de l'hepatitis B, i en aquest grup de població és menys probable que s'elimini el DNA del VHB (2). Per aquest motiu, es recomana la vacunació a tots els adults infectats pel VIH i susceptibles a la infecció pel VHB (per exemple, anti-HBc negatius) (3).

En la vacunació antihepatitis B, es recomana administrar una pauta de tres dosis: inicial, al cap d'un mes i al cap de sis mesos (3). En aquest grup de risc, la majoria d'autors aconsellen l'administració d'una pauta vacunal de doble dosi amb 40 µg, especialment si són pacients amb malaltia avançada o immunosupressió greu. Així mateix es recomana realitzar una determinació d'anti-HBs al cap d'un o dos mesos de la tercera dosi. Es pot considerar una revacunació amb tres o més dosis en les persones que no responen ini-

cialment a la vacunació. Cal informar els pacients que no responen a dosis addicionals del fet que segueixen sent sensibles a la infecció pel virus de l'hepatitis B (4).

Els nens infectats pel VIH han de vacunar-se contra el VHB quan neixen, no més tard dels dos mesos d'edat. La segona dosi s'ha d'administrar al cap d'un mes i la tercera al cap de quatre mesos de la primera o més, ja que no s'ha de fer abans dels sis mesos d'edat. Es determinaran títols d'anti-HBs al cap de dos o tres mesos de la tercera dosi. Si el pacient no seroconverteix, se li han d'administrar tres dosis més (5, 6). Cal vacunar els nens i adolescents que no hagin estat immunitzats prèviament contra l'hepatitis B.

HEPATITIS A

A causa del risc de descompensació d'una malaltia hepàtica crònica, si hi ha una hepatitis A sobreafegida (7), es recomana immunitzar tots els pacients VIH positius infectats amb els virus de l'hepatitis B o C amb la vacuna de l'hepatitis A (8). També s'inclouen com a pacients anti-VIH que poden ser vacunats de l'hepatitis A aquells que es troben a la llista de trasplantament hepàtic i els que presenten alguna situació de risc per contraure-la: homosexuals, drogoaddictes, receptors d'hemoderivats, risc ocupacional i manipuladors d'aliments.

S'ha demostrat que la vacuna del VHA és immunògena en pacients amb infecció pel VIH. Tanmateix, les taxes de resposta són més baixes que en pacients no infectats, ja que en alguns pacients infectats pot haver-hi una resposta subòptima, a causa del fet que aquesta és dependent de la cèl·lula T. Hi ha una associació directa entre la resposta defectuosa a la vacuna i l'estat de progressió de la malaltia pel VIH (9, 10).

A Espanya, hi ha comercialitzada la vacuna inactivada i als pacients anti-VIH positius se'ls administraran dues dosis de 1.440 UEL separades per un interval de sis mesos. Abans d'administrar la vacuna, és recomanable realitzar un cribratge prevacunal, ja que un elevat percentatge de pacients té immunitat natural enfront del virus de l'hepatitis A.

Fins ara, la vacuna de l'hepatitis A no està inclosa dins del calendari vacunal en la infància i, per tant, no s'indica de rutina en nens portadors de la infecció pel VIH.

HEPATITIS C

No hi ha vacunes per prevenir la infecció pel VHC. En pacients coinfectats per aquest virus i pel VIH han d'aplicar-se les mesures generals per evitar el contagi de la infecció. Òbviament, cal aconsellar als pacients amb infecció pel VIH no coinfectats pel VHC que abandonin la drogoaddicció endovenosa i, si aquesta continua, cal instruir-los per utilitzar pràctiques d'injecció segures. Els mètodes de barrera utilitzats per prevenir la transmissió de variants resistents del VIH i d'altres malalties sexuals també són útils per prevenir la transmissió sexual del VHC (11).

BIBLIOGRAFIA

1. Campins, M.; Moraga, F.A. *Calendarios vacunales en situaciones especiales*. A: Vacunas 2003. Prous Science, Barcelona 2003; 101-114.
2. Hadler, S.C.; Judson, F.N.; O'Malley, P.M. i cols. *Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection*. J Infect Dis 1991; 163: 454-459.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(RR-8): 30.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted diseases Treatment Guidelines 2002*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(RR-6): 61-64.
5. Comité Asesor de Vacunas (Asociación Española de Pediatría). *Vacunaciones en situaciones especiales*. A: Manual de vacunas en pediatría. Litofinter, Madrid 2001; 417-462.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(RR-8): 41.
7. Vento, S.; Garofano, T.; Renzini, C. i cols. *Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C*. N Engl J Med 1998; 338: 286-290.
8. Centers for Disease Control. *USPHS/IDSA guidelines for the prevention or opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48(RR-10).
9. Bodsworth, N.J.; Neilsen, G.A.; Donovan, B. *The effect of immunization with inactivated hepatitis A vaccine on the clinical course of HIV-1 infection: 1-year followup*. AIDS 1997; 11: 747-749.

10. Santagostino, E.; Gringeri, A.; Rocino, A.; Zanetti, A.; de Biasi, R.; Mannucci, P.M. *Patterns of immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative hemophilic patients*. *Thromb Haemost* 1994; 72: 508-510.
11. Thomas, D.L. *Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection*. *Hepatology* 2002; 36: S201-S209.

Importància de la coinfecció pel VHB

D. Fuster¹, R. Planas² i C. Tural¹

¹Unitat Clínica del VIH, Servei de Medicina Interna,

²Unitat d'Hepatologia, Servei de l'Àpares Digestiu,

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

INTRODUCCIÓ

La infecció pel VHB és la causa més important de malaltia hepàtica (hepatitis, cirrosi hepàtica i carcinoma hepatocel·lular) arreu del món. Amb l'adveniment del TARGA, s'ha aconseguit un augment de la supervivència en pacients infectats pel VIH, amb una disminució de la morbiditat i mortalitat associades a infeccions oportunistes. Aquest fet ha provocat que la importància relativa de la malaltia hepàtica terminal en pacients afectats per virus hepatotrópics (VHC i VHB) hagi augmentat i sigui, aquests darrers anys, una de les principals causes de mortalitat intrahospitalària en els pacients VIH positius dels països desenvolupats.

Prevalença

En àrees com el Sud-est asiàtic, la Xina o l'Àfrica, més del 50% de la població ha estat infectada pel VHB i un 15% és portadora de la infecció activa. El VHB no és un virus citopàtic, el dany hepàtic que produeix és immuno-

mediat. S'ha detectat al semen, la saliva i les secrecions nasofaríniques, i es transmet tant per contacte sexual com per exposició a la sang infectada.

El VIH i el VHB comparteixen rutes de transmissió, per la qual cosa la coinfecció per ambdós virus és un fet freqüent. Gairebé un 80% dels pacients infectats pel VIH té marcadors serològics d'infecció actual o passada pel VHB. Per aquest motiu la serologia del VHB s'ha d'avaluar en tots els pacients VIH positius. El VHB es transmet de manera més eficaç que el VIH, tant en pacients homosexuals com en addictes a drogues per via parenteral. La prevalença de portadors de l'antigen de superfície del VHB (HBsAg) entre els infectats pel VIH varia, segons la distribució geogràfica i els grups de risc, i és més freqüent en homosexuals, en usuaris de drogues per via parenteral i en pacients que procedeixen d'àrees endèmiques.

S'han donat xifres globals de coinfecció del 8 a l'11%. En la cohort del *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS), als EUA, el 6% dels pacients VIH positius estan coinfectats pel VHB, mentre que en el nostre medi la coinfecció té una prevalença d'entre el 4 i el 7%.

Efecte del VIH en el curs de l'hepatitis B

La mortalitat atribuïble a la malaltia hepàtica és més alta en pacients coinfectats pel VIH i pel VHB (14,2/1.000 persones/any) que en monoinfectats pel VHB (0,8/1.000 persones/any). Els pacients amb una xifra més baixa de limfòcits CD4 presenten un risc més alt. Per altra banda, en estudis transversals s'ha demostrat un augment dels casos de cirrosi en els pacients coinfectats.

En els pacients VIH positius la depuració de l'HBsAg i de l'antigen de membrana del VHB (HBeAg) és més baixa que en pacients monoinfectats pel VHB (12% en cinc anys, enfront d'un 49%). Per altra banda, el VIH també s'associa a una reactivació més gran del VHB, a una pèrdua accelerada de l'anti-HBs, a nivells més alts de DNA del VHB i a nivells més baixos d'ALT.

El risc d'evolució a malaltia hepàtica terminal és més elevat en pacients VIH positius amb presència de l'HBsAg i DNA del VHB detectable, amb o sense HBeAg. En canvi, el risc seria més baix en pacients amb hepatitis B crònica, sense evidència de replicació viral activa (portadors inactius). La persistència de nivells baixos de DNA del VHB en pacients amb HBsAg (hepatitis B oculta) és poc freqüent en els infectats pel VIH.

Les dades respecte a si el VIH comporta un risc més elevat d'evolució a cirrosi i carcinoma hepatocel·lular són també contradictòries, segons diferents estudis. Aquestes diferències poden ser degudes a cofactors no controlats en aquests estudis, com el consum d'alcohol, diversos graus d'immunosupressió, soques mutants del VHB, diferents genotips o presència d'altres infeccions per virus hepatotrópics.

Efecte del VHB sobre la infecció pel VIH

Per una altra banda, hi ha una controvèrsia sobre els efectes de la infecció pel VHB durant la infecció pel VIH. Malgrat això, estudis recents han demostrat que la infecció pel VHB és un factor predictiu independent de mortalitat en pacients VIH positius, sobretot en aquells que tenen recomptes baixos de CD4.

És ben conegut que els pacients coinfectats per hepatitis víriques (tant VHB com VHC) presenten amb més freqüència (al voltant d'un 10%) hepatotoxicitat per antiretrovirals, que sol ser reversible i que es produeix en els sis primers mesos d'iniciar-se aquest tractament. Hi ha d'altres possibles causes d'augment de les xifres d'ALT en pacients coinfectats pel VHB en tractament antiretroviral, com ara: seroconversió de l'HBsAg, reconstitució immunitària, retirada del tractament amb lamivudina, desenvolupament de resistència a la lamivudina, reactivació de la replicació del VHB i superinfecció per un altre virus hepatotrópic.

Maneig del pacient coinfectat pel VIH i el VHB

És important assenyalar que la vacunació del VHB està indicada en aquells pacients VIH positius que presenten risc de contreure una hepatitis B aguda. Així mateix, la vacunació de l'hepatitis A s'ha de considerar en aquells pacients coinfectats pel VIH i el VHB, ja que s'han descrit casos d'hepatitis fulminant davant la superinfecció pel virus de l'hepatitis A. En els pacients coinfectats pel VIH i el VHB, el tractament anti-VHB hauria d'intentar la supressió de la replicació viral del VHB, la seroconversió HBsAg i HBsAg, la normalització de les transaminases i una millora de la lesió hepàtica.

BIBLIOGRAFIA

- Thio, C.L. *Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: Epidemiology, natural history, and treatment*. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 125-136.
- Puoti, M.; Airoidi, M.; Bruno, R. i cols. *Hepatitis B co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects*. *AIDS Rev* 2002; 4: 27-35.
- Thio, C.L.; Seaberg, E.C.; Skolasky, R.; Phair, J.; Visscher, B.; Thomas, D.L. *HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS)*. *Lancet* 2002; 360: 1921-1926.
- Soriano, V.; Miró, J.M.; García-Smaniego, J. i cols. *Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations*. *J Viral Hepat* 2004; 11: 2-17.
- Ganem, D.; Prince, A.M. *Hepatitis B virus infection, natural history and clinical consequences*. *N Engl J Med* 2004; 11: 1118-1129.

Diagnòstic de la infecció pel VHB i del grau d'afectació hepàtica

R. Planas¹ i C. Tural²

¹Unitat d'Hepatologia, Servei de l'Àpares Digestiu,

²Unitat Clínica del VIH, Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

La infecció pel virus de l'hepatitis B (VHB) pot produir un ampli espectre de presentacions clíniques que poden variar segons l'edat i l'estat immunològic del pacient.

HEPATITIS AGUDA B

Aquesta patologia, que afecta habitualment les persones adultes, és un procés benigne que acostuma a resoldre's espontàniament, en el 95% dels casos aproximadament, mentre que d'un 0,1 a un 1% pot donar lloc a una hepatitis fulminant. Tanmateix, quan el virus es transmet per via maternofamiliar o s'adquireix en els primers anys de vida, el sistema immunitari de l'hoste és incapaç d'eliminar el virus en el 80-95% dels casos.

El perfil serològic de l'hepatitis aguda B està ben definit. Després d'un període d'incubació que oscil·la entre les quatre i les dotze setmanes, i abans que apareguin els símptomes clínics, es detecta ja en el sèrum del pacient l'antigen de superfície del VHB (HBsAg) i, quasi simultàniament, l'antigen de membrana del VHB (HBeAg). De manera paral·lela a l'HBsAg i a l'HBeAg apareixen títols alts d'anticossos IgM contra l'antigen del nucli (IgM anti-HBc) i es detecta el DNA del VHB mitjançant tècniques d'hibridació directa. Quan el procés és autolimitat (95% en els adults), la virèmia ràpidament és

indetectable, l'HBeAg desapareix i és substituït per l'anticòs corresponent (anti-HBe). Posteriorment, desapareix l'HBsAg i, al cap de poques setmanes, apareix el seu anticòs: l'anti-HBs, que és indicatiu de curació de la infecció i que confereix immunitat enfront d'una nova infecció pel VHB. És important recordar que en alguns casos d'hepatitis aguda fulminant l'HBsAg i el DNA del VHB poden ser negatius per la necrosi hepatocel·lular massiva. En aquests casos, el diagnòstic pot establir-se mitjançant la positivitat de l'IgM anti-HBc. La persistència de nivells alts de DNA del VHB i de l'HBeAg acostuma a indicar la persistència de la infecció, que es considera crònica quan l'HBsAg persisteix més de sis mesos després de la seva primera determinació.

HEPATITIS CRÒNICA B

Aquesta patologia, que s'associa quasi sempre a replicació activa del VHB, es defineix habitualment per la presència durant més de sis mesos de l'HBsAg en el sèrum, juntament amb evidència histològica de necroinflamació crònica en la biòpsia hepàtica o augment persistent o intermitent de l'ALT/AST. A més, hi ha dos tipus d'hepatitis B crònica, segons quin sigui l'estat de l'HBeAg i l'anti-HBe. Mentre que l'hepatitis B crònica HBeAg positiu acostuma a anar acompanyada de nivells circulants relativament elevats i estables (entre 10^7 i 10^{10} còpies virals per ml) del DNA del VHB en el sèrum, l'hepatitis B crònica HBeAg negatiu és deguda habitualment al mutant *pre-core* i es caracteritza per nivells sèrics del DNA del VHB generalment més baixos i fluctuants (entre 10^4 i 10^8 còpies virals per ml). S'ha de tenir en compte també l'estat de portador inactiu de l'HBsAg. A la Taula 1 es representen els diferents tipus d'infecció crònica pel VHB.

Taula 1. Formes d'hepatitis crònica B

<i>Forma</i>	<i>HBsAg</i>	<i>HBeAg</i>	<i>DNA del VHB (còpies/ml)</i>	<i>Nivells d'ALT</i>	<i>Histologia</i>
HBeAg positiu	+	+	10^7 - 10^{10}	Elevats	Activa
HBeAg negatiu	+	-	10^4 - 10^8	Elevats	Activa
Portador inactiu	+	-	$<10^5$	Normals	Inactiva
Hepatitis B resolta	-	-	$- o <10^2$	Normals	Resolta, inactiva

Història natural

El curs de la infecció pel VHB es pot dividir en quatre fases:

1. Immunotolerància. Es detecta l'HBsAg, l'HBeAg i nivells elevats de DNA del VHB al sèrum, juntament amb transaminases normals o lleugerament elevades.
2. Immunoactiva. Els nivells de DNA del VHB baixen, augmenten els de les transaminases i poden aparèixer símptomes o brots d'augment d'ALT/AST, que en alguns pacients van seguits de seroconversió de l'HBeAg en anti-HBe.
3. No replicativa o estat de portador inactiu. Segueix la seroconversió (HBeAg negatiu i anti-HBe positiu), en la qual persisteix la replicació del VHB, però a nivells molt baixos, i és suprimida per la resposta immunitària de l'hoste. Si es resol la infecció, l'HBsAg es negativitza i apareix l'anticòs anti-HBs.
4. En alguns pacients la seroconversió va acompanyada de la selecció de variants incapaces de produir l'HBeAg i una proporció important d'aquests pacients presenta més tard nivells alts de replicació i evolució vers una hepatitis crònica HBeAg negatiu.

Hepatitis crònica HBeAg positiu

El curs clínic de l'hepatitis crònica HBeAg positiu depèn de l'edat en el moment de la infecció. Els pacients amb infecció en el període perinatal desenvoluparan hepatitis crònica, amb activitat de moderada a greu, entre deu i trenta anys més tard, mentre que els infectats en edat adulta ho faran després d'un període més curt d'infecció. És més freqüent en homes i pot evolucionar a cirrosi, especialment en pacients amb brots recurrents d'hepatitis.

La seroconversió de l'HBeAg a anti-HBe acostuma a produir-se després de la resolució dels signes bioquímics i histològics d'activitat necroinflamatòria. La seroconversió espontània succeeix entre el 50 i el 70% dels pacients amb transaminases elevades, entre cinc i deu anys després del diagnòstic. Els factors predictius de seroconversió són el sexe femení, l'edat avançada i els nivells alts de transaminases.

La seroconversió marca la transició a l'estat de portador inactiu (HBsAg positiu, HBeAg negatiu, anti-HBe positiu i DNA del VHB indetectable o baix), encara que en un 1-5% dels pacients persisteix l'activitat bioquímica i histològica amb nivells alts de DNA del VHB: són els pacients amb hepatitis crònica HBeAg negatiu.

Hepatitis crònica HBeAg negatiu

L'hepatitis crònica HBeAg negatiu es caracteritza per la detecció de l'HBsAg i anti-HBe sense HBeAg en el sèrum –detectable al DNA del VHB sèric–, per l'elevació de les transaminases i per necroinflamació hepàtica. L'estat HBeAg negatiu es relaciona amb la selecció de variants del VHB que són incapaces d'expressar HBeAg i que són especialment prevalents a l'àrea mediterrània. Aquest grup de pacients acostuma a ser de més edat –amb una mitjana de 36 a 45 anys en el moment del diagnòstic–, presenta un grau més alt d'activitat necroinflamatòria, predomina el sexe masculí i acostuma a seguir un curs fluctuant pel que fa als nivells d'ALT/AST i de DNA del VHB.

La progressió a cirrosi esdevé amb un risc anual que varia entre el 2 i el 5%, en pacients amb HBeAg positiu, i entre el 8 i el 10%, en pacients amb HBeAg negatiu. Els factors predictius d'evolució vers cirrosi són l'edat avançada, els nivells elevats de DNA del VHB, la coinfecció pel VHC, pel VIH o pel VHD, l'abús de l'alcohol, els episodis recurrents d'exacerbacions agudes amb ponts de necrosi, l'existència de fibrosi en el moment del diagnòstic i la intensitat de l'activitat necroinflamatòria hepàtica.

La incidència anual de descompensació hepàtica, fonamentalment d'ascites, és del 3,3% i el risc anual d'hepatocarcinoma en portadors crònics del VHB oscil·la entre el 0,2 i el 0,6%, mentre que és superior al 2% per any en els pacients cirròtics amb una incidència acumulativa del 15 al 20%, al cap de cinc anys. Per últim, la mortalitat al cap de cinc anys és del 14 al 20%, en pacients amb cirrosi compensada i del 70% en la descompensada.

Estat de portador inactiu de l'HBsAg

L'estat de portador inactiu de l'HBsAg, també conegut abans com a estat de portador sa o asimptomàtic, es caracteritza per la presència en el sèrum de

l'HBsAg i l'anti-HBe, absència de l'HBeAg, nivells baixos o indetectables de DNA del VHB, ALT/AST normals i absència d'activitat o mínima activitat necroinflamatòria hepàtica. El pronòstic d'aquests pacients acostuma a ser benigne, però entre un 20 i un 30% pot presentar una reactivació coincidint amb la sobreinfecció per altres virus hepatotròpics o altres causes de malaltia hepàtica.

DIAGNÒSTIC

El diagnòstic de la infecció crònica pel VHB es basa en l'avaluació dels marcadors serològics, virològics, bioquímics (ALT/AST) i histològics.

Marcadors serològics

El marcador general de la infecció pel VHB és l'HBsAg. Com s'ha dit anteriorment, quan és positiu durant més de sis mesos es pot establir el diagnòstic d'infecció crònica pel VHB. L'HBeAg positiu indica l'existència de replicació viral activa, però s'ha de tenir en compte la seva absència en l'hepatitis B crònica causada pel mutant *pre-core*. La desaparició de l'HBsAg, seguida de l'aparició del seu anticòs, l'anti-HBs, indica la curació de la infecció. L'anti-HBs també apareix després de la vacunació contra el VHB. Finalment, l'anti-HBe indica l'absència de replicació viral quan segueix la desaparició de l'HBeAg (seroconversió de l'HBeAg), però s'ha de tenir present que també hi és en la replicació viral quan l'hepatitis B crònica està causada pel mutant *pre-core*. A la Taula 2 s'expressa el significat dels diferents marcadors serològics del VHB.

Taula 2. Significat dels diferents marcadors serològics del VHB

Marcador	Significat
HBsAg	Marcador general d'infecció. Si persisteix més de 6 mesos: infecció crònica
HBeAg	Replicació activa. Absent en el mutant <i>pre-core</i>
Anti-HBs	Curació i/o immunitat. Detectable després de la vacunació
Anti-HBe	Absència de replicació o mutant <i>pre-core</i>

Marcadors virològics

El DNA del VHB pot detectar-se en el sèrum mitjançant l'ús de mètodes que empren la hibridació del DNA, amb o sense senyal d'amplificació. Els resultats d'aquests tests poden expressar-se de manera qualitativa o quantitativa. Els tests quantitatius per al DNA del VHB estan limitats per l'absència d'estandardització de les diferents anàlisis i de les unitats de DNA del VHB. A més, les diferents anàlisis presenten sensibilitats i marges de linealitat diferents (Taula 3).

El marcador virològic estàndard actual de la replicació viral activa del VHB és la determinació del DNA del VHB mitjançant tècniques de reacció en cadena de la polimerasa (PCR), atès que el llindar mínim de detecció és inferior a 500 còpies/ml. Històricament, s'empraven tècniques d'hibridació, però mitjançant el seu ús poden passar desapercibudes reactivacions de l'hepatitis B crònica, així com alguns casos d'hepatitis B crònica produïdes pel mutant *pre-core*.

Genotips del VHB

Hi ha vuit genotips del VHB (A-H) que es diferencien per la seqüència del DNA i que presenten una distribució geogràfica diferent. Així, el genotip A es troba fonamentalment al nord d'Amèrica, l'Índia, l'Àfrica i el nord d'Europa; els genotips B i C són més freqüents a l'Àsia; el D, al sud d'Europa i l'Índia; el genotip E, a l'oest i al sud d'Àfrica; el genotip F, al centre i al sud de Sud-amèrica; el G, als EUA i Europa; i el genotip H, a l'Amèrica Central. El mutant *pre-core* del VHB HBeAg negatiu és més freqüent en els genotips B, C i D, fet que explica que la infecció per aquest virus sigui més comuna a l'Àsia i al sud d'Europa.

Algunes dades preliminars suggereixen que el genotip del VHB pot influir en el curs clínic i, fins i tot, en la resposta terapèutica (s'ha assenyalat que els genotips A i B sembla que responen millor a l'interferó que els genotips D i C). Actualment, el genotipat del VHB no s'efectua en la pràctica clínica habitual, ja que la seva rellevància clínica és incerta i controvertida.

GRAU D'AFECTACIÓ HEPÀTICA

Marcadors biològics ALT/AST

Des del punt de vista bioquímic, l'activitat necroinflamatòria de l'hepatitis B crònica es reflecteix en l'elevació persistent o fluctuant de les transamina-

Taula 3. Mètodes per a la detecció i quantificació del DNA del VHB

Assaig	Limit de detecció	Linealitat	Especificitat
N Genotip: Abbott Laboratories, Chicago IL, hibridació líquida	4 a 5 x 10 ⁵ c/ml o 10 ⁶ c/ml*	Depèn del genotip	Depèn del genotip
O Digene HBV test Hybrid Capture II (estàndard); Digene Corp., Gaithersburg, MD	1,4 x 10 ⁵ c/ml	1,4 x 10 ⁵ a 1,7 x 10 ⁹ c/ml	97,7%-100%
P Digene HBV test Hybrid Capture II (ultrasensible); Digene Corp., Gaithersburg, MD	4,7 x 10 ³ c/ml	4,7 x 10 ³ c/ml a 3 x 10 ⁸ c/ml	96,8% -100%
R Quantiplex : HBV DNA assay (DNA ramificat) Chiron Corp., Emeryville, CA	7 x 10 ⁵ c/ml	7 x 10 ⁵ a 5,7 x 10 ⁹ c/ml	97,7%-100%
P Microwell placa Amplicor VHB Monitor; Roche Diagnostics, Branchburg, NJ	10 ³ c/ml	10 ³ a 3,2 x 10 ⁵ c/ml	94%-100%
C Cross-linking naxor PCR	5 x 10 ⁵ c/ml	5 x 10 ⁵ c/ml a 3 x 10 ⁹ c/ml	96,1%-100%
R PCR en temps real: (p. e.TaqMan) Cobas Amplicor VHB Monitor; Roche Diagnostics, Branchburg, NJ	300 c/ml 4 x 10 ² c/ml	10 a 10 ⁹ c/ml 4 x 10 ² a 4 x 10 ⁵ c/ml	99%
Detecció molecular per PCR	100 c/ml	100 a 10 ⁹ c/ml	
TMA-HPA	5 x 10 ³ c/ml	5 x 10 ³ a 5 x 10 ⁶ c/ml	

c/ml: còpies/ml; PCR: reacció en cadena de la polimerasa; TMA-HPA: assaig d'amplificació mediada per transcripció i protecció d'hibridació.

ses. Els nivells de l'ALT acostumen a ser més elevats que els de l'AST, malgrat que en cas de cirrosi pot succeir a l'inrevés. Quan les transaminases són persistentment normals, es considera que l'activitat histològica és aquiescent o hi ha inflamació lleu. A més, els pacients amb l'ALT normal o molt poc elevat acostumen a respondre malament al tractament antiviral, per la qual cosa no es consideren candidats apropiats al tractament. Tanmateix, alguns pacients amb l'ALT normal i nivells alts de DNA del VHB poden presentar activitat inflamatòria i, fins i tot, fibrosi en la biòpsia hepàtica. En aquest cas, el tractament pot estar indicat.

Biòpsia hepàtica

La realització de la biòpsia hepàtica és útil per confirmar el diagnòstic i avaluar el grau d'afectació hepàtica necroinflamatòria i de fibrosi, així com per detectar lesions potencialment precanceroses (displàsia cel·lular) i descartar l'existència d'altres causes d'afectació hepàtica.

Des del punt de vista histològic, la dada més característica que permet identificar l'etiologia del VHB en l'hepatitis crònica és la presència d'hepatòcits esmerilats que poden ser ampliat mitjançant diferents tincions o amb immunohistoquímica, i que no s'han de confondre amb els hepatòcits d'aspecte similar que poden observar-se en alguns casos d'inducció farmacològica i de toxicitat per cianamida. Hi ha diferents sistemes de puntuació semiquantitativa, com l'índex d'activitat histològica de Knodell i el METAVIR, que permeten analitzar el grau i l'estadi de l'hepatitis crònica i que, malgrat estar sotmesos a una àmplia variació, segons la grandària de la mostra i entre observadors, han estat àmpliament utilitzats en els assajos clínics que han avaluat els diferents tractaments contra el VHB.

Avaluació dels pacients amb hepatitis B crònica

A la Taula 4 s'expressa l'avaluació inicial que s'ha de realitzar en un pacient afectat per l'hepatitis B crònica, així com el seguiment que s'ha d'efectuar en els pacients que no es consideren candidats al tractament.

L'avaluació inicial hauria d'incloure una anamnesi i exploració física feta amb molta cura, amb especial èmfasi en la història familiar d'infecció pel VHB i hepatocarcinoma, en l'existència de factors de risc per a la coinfecció per altres virus i en el consum d'alcohol. Les anàlisis de laboratori haurien

Taula 4. Avaluació dels pacients amb infecció crònica pel VHB

Avaluació inicial:

- Anamnesi i exploració física
- Anàlisi de laboratori: hemograma complet amb recompte de plaquetes, taxa de protrombina i tests de funció hepàtica
- Tests de replicació del VHB: HBeAg/anti-HBe, DNA del VHB
- Tests per descartar altres causes d'hepatopatia: anti-VHC, anti-VHD
- Cribratge d'hepatocarcinoma en pacients de risc: α -fetoproteïna i ecografia
- Plantejar biòpsia hepàtica

Seguiment recomanat dels pacients no candidats a tractament:

Hepatitis crònica HBeAg positiu amb DNA del VHB $\geq 10^5$ còpies/ml i ALT normals

- ALT cada 6 mesos
- Considerar biòpsia hepàtica i/o tractament si s'eleva l'ALT
- Considerar el cribratge d'hepatocarcinoma en pacients de risc

Estat de portador HBsAg inactiu

- ALT cada 12 mesos
- Si s'eleven els valors d'ALT, caldrà determinar el DNA del VHB i excloure altres causes de hepatopatia
- Considerar el cribratge d'hepatocarcinoma en pacients de risc

d'incloure la determinació de les transaminases i d'altres proves de funció hepàtica, els marcadors de replicació viral del VHB i proves per descartar la coinfecció per altres virus en pacients amb factors de risc. La biòpsia hepàtica seria especialment recomanable, tot i que no és obligatòria, per confirmar el diagnòstic en cas de dubte, i en els pacients amb elevació persistent o fluctuant de les transaminases, en els quals es considera indicat el tractament. També cal aconsellar els pacients per prevenir la transmissió de la infecció i desaconsellar el consum d'alcohol.

Cribratge de l'hepatocarcinoma

El cribratge de l'hepatocarcinoma, mitjançant la realització d'ecografia i determinació de l' α -fetoproteïna cada sis mesos, hauria d'efectuar-se en els

portadors del VHB que presenten risc de desenvolupar aquest càncer: sobretot els homes de més de 45 anys, els que presentin cirrosi i els que tinguin una història familiar d'hepatocarcinoma. És important recordar que, en els pacients amb hepatitis B, l'hepatocarcinoma es pot desenvolupar en absència de cirrosi.

BIBLIOGRAFIA

- Lok, A.S.; McMahon, B.J. *Chronic hepatitis B: Update of recommendations*. Hepatology 2004; 39: 857-861.
- Lok, A.S.; Heathcote, E.J.; Hoofnagle, J.H. *Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop*. Gastroenterology 2001; 120: 1828-1853.
- EASL, Jury. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B*. J Hepatol 2003; 39: S3-S25.
- Pawlotsky, J.M. *Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics*. J Hepatol 2003; 39: S31-S35.
- Desmet, V.J. *Liver tissue examination*. J Hepatol 2003; 39: S43-S49.
- Hoofnagle, J.H. *Challenges in therapy of chronic hepatitis B*. J Hepatol 2003; 39: S230-S235.
- Keeffe, E.B.; Dieterich, D.T.; Han, S.H. i cols. *A treatment algorithm or the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States*. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 87-106.

Influència del tractament antiretroviral en els pacients amb hepatitis B crònica

G. Rufí¹ i X. Xiol²

¹Servei de Malalties Infeccioses, ²Servei de l'Aparell Digestiu, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Atès que l'hepatitis B esdevé crònica amb molta menys freqüència que l'hepatitis C, la prevalença de coinfecció VIH-VHB és també inferior. A Espanya, s'estima que aquesta coinfecció afecta entre cinc i deu mil persones (1). De la mateixa manera, l'experiència amb el tractament de l'hepatopatia crònica pel VHB en pacients VIH positius és escassa i limitada a estudis pilot.

Actualment, es recomana que tots els pacients VIH positius amb replicació activa pel VHB (HBsAg i DNA del VHB detectable) i elevació de les transaminases han de ser candidats per al tractament del VHB, fins i tot si no tenen indicacions per al tractament del VIH (2). Les raons que sustenten aquesta recomanació es basen en el fet que l'hepatitis B es comporta com una malaltia oportunista en el context de la infecció pel VIH, amb una progressió més ràpida cap a la cirrosi (3), i que com més important és la immunodeficiència per la infecció VIH, més baixa és la resposta al tractament de l'hepatitis B.

Els possibles punts de conflicte quan es tracta la coinfecció VIH-VHB es descriuen a continuació.

HEPATOTOXICITAT DELS FÀRMACS ANTIVIRALS

Tot i que hi ha menys evidència que en el cas de l'hepatitis crònica pel virus C, literatura recent dona suport al fet que l'hepatitis crònica pel virus B és un factor predictiu d'hepatotoxicitat, després de l'inici del TARGA, especialment quan s'utilitzen fàrmacs amb un perfil més hepatotòxic, com ritonavir o nevirapina (4). Al capítol *Nous fàrmacs per al tractament de l'hepatitis C en pacients coinfectats* ja es fa esment de la freqüència i els mecanismes d'acció de l'hepatotoxicitat dels fàrmacs antiretrovirals.

S'ha de tenir en compte, a més, que en pacients amb hepatopatia avançada, el metabolisme i la biodisponibilitat dels antiretrovirals poden veure's alterats i donar lloc a un increment de la toxicitat o a una altra alteració de la seva activitat antiretroviral. Aquest fet és especialment important en pacients amb cirrosi o insuficiència hepàtica greu en els quals el metabolisme de fàrmacs que utilitzen el sistema enzimàtic del citocrom P-450 o de la glucuronidoconjugació es troba reduït. De tota manera, no hi ha suficients estudis per fonamentar recomanacions terapèutiques i ajustaments de la dosi en aquests casos.

Entre els anàlegs dels nucleòsids, només la zidovudina té un elevat metabolisme hepàtic, s'acumula en cas d'insuficiència hepàtica i s'ha de reduir la seva dosi per controlar-ne la toxicitat. En pacients amb cirrosi, hi ha potencialment un risc més elevat d'acidosis làctica. Entre els no anàlegs, es pot administrar efavirenz a dosis plenes en pacients amb insuficiència hepàtica. L'absorció d'efavirenz es redueix en aquests casos i compensa la seva taxa d'eliminació més baixa. El resultat és que les diferències de l'exposició al fàrmac (àrea sota la corba) no són significatives. La nevirapina pot resultar especialment tòxica en pacients amb insuficiència hepàtica, per la qual cosa s'aconsella evitar-ne la l'administració, si és possible.

Els inhibidors de la proteasa (IP) són fàrmacs amb una biodisponibilitat interindividual molt diversa i àmpliament metabolitzats pel fetge, per la qual cosa és difícil predir-ne la biodisponibilitat i encara més en cas d'insuficiència hepàtica. Alguns estudis han indicat que pacients amb hepatopatia greu poden tenir concentracions més elevades d'IP, però la relació d'aquestes concentracions elevades amb l'hepatotoxicitat no està totalment aclarida. S'ha suggerit ajustar la dosi dels IP segons la gravetat de la insuficiència hepàtica, especialment a mesura que aquesta avanci (grau de Child-Pugh), mitjançant la determinació de les concentracions farmacològiques una vegada

assolit l'estat d'equilibri. Tanmateix, alguns experts no aconsellen monitorar els nivells d'IP de manera rutinària en pacients amb hepatopatia crònica. Ritonavir és l'IP que s'ha associat a una freqüència més gran d'hepatotoxicitat quan s'utilitza a dosis plenes, però estudis recents semblen indicar que, quan s'utilitza a dosis més baixes per potenciar d'altres IP, no s'associa a un risc més alt de toxicitat hepàtica comparat amb d'altres IP.

En resum, podem concloure que els fàrmacs antiretrovirals amb un poder hepatotòxic més elevat (nevirapina, ritonavir i en especial indinavir) o amb una possibilitat d'acumulació més gran (zidovudina) han de ser utilitzats amb precaució, especialment en pacients coinfectats amb hepatopatia avançada (4-6).

FÀRMACS QUE ACTUEN TANT PER AL VIH COM PER AL VHB

A diferència que en el cas de l'hepatitis C, determinats fàrmacs actuen tant per al VIH com per al VHB (lamivudina, tenofovir), per la qual cosa ambdós tractaments han de dur-se a terme de manera coordinada, especialment per evitar l'aparició de resistències a un dels dos virus si s'utilitza el fàrmac en monoteràpia.

En aquest sentit, el tractament d'un pacient coinfectat pel VIH i el VHB, que necessiti tractament antiretroviral, hauria d'incloure lamivudina o tenofovir. El tenofovir ha mostrat millor activitat i una tendència més baixa a desenvolupar resistències que la lamivudina. Contràriament, si el pacient no necessita tractament antiretroviral, el tractament aconsellat de l'hepatitis crònica pel VHB en primera instància és amb interferó alfa, per no comprometre el futur del tractament antiretroviral, com podria passar amb la utilització de lamivudina o tenofovir en monoteràpia. Una altra opció aconsellada seria adefovir, tot i que, amb el seu ús perllongat, hi ha un risc teòric de selecció de mutacions de resistència al VIH (7, 8). Un altre exemple de la complexitat d'aquests tractaments és l'ús d'emtricitabina, un nou anàleg amb activitat contra el VIH i el VHB, que no hauria d'utilitzar-se per al tractament del VHB si anteriorment s'havia inclòs lamivudina en el TARGA, ja que ambdós fàrmacs presenten resistència encreuada (9). A més, s'ha de tenir en compte que, en un pacient amb hepatitis crònica pel VHB, l'empitjorament de les proves hepàtiques després de l'inici del TARGA es pot esdevenir per motius diferents a l'hepatotoxicitat dels fàrmacs antivirals, com l'aparició de resis-

tència per part del VHB a la lamivudina, després del seu ús perllongat com a part del TARGA, o com la discontinuació de la lamivudina o del tenofovir que formaven part del TARGA. En ambdós casos l'empitjorament de la funció hepàtica pot ser interpretat erròniament com a toxicitat dels fàrmacs antiretrovirals i no com la pèrdua d'eficàcia o retirada d'un fàrmac que tenia activitat contra el VHB.

BIBLIOGRAFIA

1. Grup de treball per a l'elaboració de recomanacions sobre les hepatitis virals en pacients infectats pel VIH. Coinfecció pel VIH i el virus de les hepatitis A, B i C en pacients adults. Revisió i recomanacions del GESIDA/PNS. www.gesidaseimc.com
2. Núñez, M.; Puoti, M.; Camino, N.; Soriano, V. *Treatment of chronic hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: Present and future*. Clin Infect Dis 2003; 37: 1678-1685.
3. Soriano, V.; Miró, J.M.; García-Samaniego, J. i cols. *Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: Updated Spanish recommendations*. J Viral Hepat 2004; 11: 2-17.
4. Núñez, M.; Lana, R.; Mendoza, J.L.; Martín Carbonero, L.; Soriano, V. *Risk factors for severe liver toxicity following the introduction of HAART*. J Acquired Immune Defic Syndr 2001; 27: 426-431.
5. Sulkowski, M.S.; Thomas, D.L.; Mehta, S.H.; Chaisson, R.E.; Moore, R.D. *Hepatotoxicity associated with nevirapine and efavirenz-containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections*. Hepatology 2002; 35: 182-189.
6. Sulkowski, M.S. *Drug-Induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors*. Clin Infect Dis 2004; 38 (Suppl. 2): S90-S97.
7. Keeffe, E.B.; Dietrich, D.T.; Han, S.T. i cols. *A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States*. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 87-106.
8. Delaugerre, C.; Marcellin, A.; Thibault, V. i cols. *HIV-1 reverse transcriptase resistance mutations in HBV/HDV coinfecting patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 mg of adefovir dipivoxil combined with lamivudine*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1586-1588.
9. Papatheodoridis, G.; Dimou, E.; Papadimitropoulos, V. *Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: Antiviral efficacy and viral resistance*. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1618-1628.

Tractament de la infecció pel VHB

P. Domingo¹ i X. Xiol²

*¹Unitat de Malalties Infeccioses, Servei de Medicina Interna,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

*²Servei de l'Àparesl Digestiu,
Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona*

INTRODUCCIÓ

La infecció pel VHB és molt prevalent entre els pacients amb infecció pel VIH, atès que ambdós virus comparteixen vies de transmissió. Fins al 80% de les persones infectades pel VIH tenen marcadors serològics d'infecció present o passada pel VHB (1). S'ha estimat que entre el 8 i l'11% dels pacients amb infecció pel VIH són portadors de l'antigen de superfície del virus de l'hepatitis B (HBsAg) (2, 3). L'increment de la supervivència dels malalts amb infecció pel VIH a causa de la implementació a gran escala del TARGA ha fet palesa la importància de les hepatitis cròniques víriques com a causa de morbiditat i mortalitat en aquests pacients (4, 5). El VIH té un impacte negatiu sobre la infecció pel VHB i accelera la progressió de la malaltia hepàtica, i s'ha estimat que la infecció pel VIH augmenta en 12,7 vegades el risc de mortalitat per malaltia hepàtica en pacients coinfectats pel VIH i pel VHB, especialment si tenen nivells baixos de limfòcits CD4 (3).

Així doncs, el risc més elevat de progressió de la malaltia hepàtica pel VHB, juntament amb la supervivència més elevada dels pacients amb infec-

ció pel VIH tractats amb TARGA, obliga a plantejar-se el tractament de la infecció pel VHB dels pacients coinfectats.

OBJECTIU DEL TRACTAMENT

L'objectiu del tractament de l'hepatitis B crònica és evitar la progressió a cirrosi hepàtica i, en els pacients que ja la presenten, millorar-ne el funcionament hepàtic. No tots els pacients infectats pel virus B (HBsAg+) han de tractar-se, només necessiten tractament els que tenen replicació viral activa. La Taula 1 mostra les possibles variants del virus B abans d'iniciar-se el tractament. El virus normal (salvatge) quan presenta replicació activa es reconeix per la positivitat de l'antigen de membrana del virus de l'hepatitis B (HBeAg) i del DNA viral. La variant mediterrània no expressa HBeAg i la replicació activa només es demostra per la positivitat del DNA. Quan l'HBeAg i el DNA són negatius el virus no es replica, generalment les ALT són normals i no evoluciona a cirrosi i, per tant, el tractament no és necessari (portador crònic).

Encara que l'objectiu del tractament del virus B seria negativitzar l'HBsAg i, per tant, fer desaparèixer el virus, això només s'aconsegueix en menys del 5% dels casos. L'objectiu real és suprimir la replicació activa del virus i, d'aquesta manera, negativitzar l'HBeAg i el DNA, i aconseguir que no evolucioni vers cirrosi o, en els pacients que ja la presenten, millorar-ne la funció hepàtica. Alguns fàrmacs, com es veurà més endavant, són capaços de negativitzar el DNA, però no l'HBeAg i, per tant, obtenen una resposta incompleta.

Taula 1. Possibles variants del VHB abans d'iniciar el tractament

<i>HBsAg</i>	<i>HBeAg</i>	<i>DNA del VHB</i>	<i>ALT</i>	<i>Diagnòstic</i>	<i>Evolució a cirrosi</i>	<i>Necessitat de tractament</i>
+	+	+	↑	Hepatitis crònica Virus salvatge	Sí	Sí
+	-	+	↑	Hepatitis crònica Variant mediterrània	Sí	Sí
+	-	-	Normal	Portador crònic	No	No

FÀRMACS PER AL TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PEL VHB

Interferó alfa

El tractament amb interferó alfa en la seva formulació no pegilada va obtenir taxes de resposta molt decebedores en pacients coinfectats tractats a l'època prèvia al TARGA. En 7 dels 54 pacients tractats es va obtenir resposta virològica, definida per la depuració del DNA del VHB, determinada amb un mètode d'hibridació el límit inferior de detecció del qual era de 10^6 còpies/ml, i no es va obtenir resposta virològica en cap dels 46 controls no tractats (6). En estudis no controlats més recents, la taxa de resposta mantinguda després de rebre interferó alfa durant sis mesos va ser del 15%, en pacients amb infecció pel VIH i més de 300 limfòcits CD4/mm³ (52% en pacients sense infecció pel VIH) (7). Els factors predictius de bona resposta en aquest estudi van ser el nivell de limfòcits CD4 i uns valors de transaminases basals elevats, mentre que la seroconversió anti-HBe prolongada es va objectivar només en els pacients sense infecció pel VIH. Aquests pacients també van presentar més sovint elevacions de les transaminases, que van relacionar-se amb nivells més baixos de CD4 (7).

Quan hi ha coinfecció amb el VHC o amb el virus de l'hepatitis delta (VHD), la resposta al tractament amb interferó alfa és pitjor (8). No hi ha dades sobre el tractament amb interferó alfa en pacients coinfectats amb variants mediterrànies, defectives en HBeAg i molt prevalents al sud d'Europa, ni tampoc no hi ha dades sobre l'efectivitat de les formes pegilades d'interferó en pacients amb coinfecció pel VIH i el VHB.

Lamivudina

La lamivudina és un inhibidor de la transcriptasa inversa anàleg dels nucleòsids amb activitat enfront del VIH i el VHB, la dosi inhibidora de la qual és menor per al VHB (100 mg/dia) que per al VIH (300 mg/dia). La lamivudina és capaç d'inhibir la replicació del VHB (demostrada per negativització del DNA) en el 86,4% dels pacients coinfectats. En molts d'ells es constata millora de la histologia hepàtica i en aquells que presenten cirrosi avançada és també freqüent la reversió de les descompensacions hepàtiques. No obstant això, la seroconversió anti-HBe només succeeix en una minoria de pacients (9-11).

La utilització continuada de lamivudina per al tractament de la infecció pel VHB en pacients coinfectats pel VIH s'associa a l'aparició de mutacions de resistència en el VHB en el 50 i el 90% dels pacients al cap de dos i quatre anys de tractament, respectivament (9-13). En absència d'altres tractaments anti-VHB disponibles, es recomana continuar el tractament amb lamivudina, malgrat l'aparició d'aquesta resistència, atès que s'han descrit brots d'hepatitis després d'abandonar el tractament (14).

Adefovir

L'adefovir (ADV) és un anàleg dels nucleòtids que recentment ha estat aprovat per al tractament de la infecció pel VHB amb una dosi de 10 mg/dia. En pacients amb hepatitis crònica HBeAg negatiu és capaç de suprimir la replicació del VHB i de normalitzar les transaminases en un 70% dels casos. En pacients amb hepatitis crònica HBeAg positiu també negativitza el DNA viral i, a més, indueix la seroconversió anti-HBe en el 23% dels casos (15). L'ADV és actiu enfront dels mutants del VHB resistents a lamivudina (15). A les dosis utilitzades per al tractament de la infecció pel VHB, l'ADV no té activitat antiretroviral, però hi ha el risc teòric que pugui induir mutacions de resistència en el VIH (sobretot en els codons 65 i 70) que comprometen la utilització d'antiretrovirals. Aquest extrem no s'ha comprovat en 13 pacients coinfectats que van rebre lamivudina i TARGA durant més d'un any, i que no van aconseguir controlar la replicació del VHB (16). En aquests pacients la coadministració d'ADV i de TARGA va ser segura i efectiva (16). Recentment, s'ha descrit l'aparició d'una mutació en el codó 236 de la polimerasa del VHB, que va conferir resistència a l'ADV en 2 dels 124 pacients (1,6 %) tractats durant més de 124 setmanes (17).

Tenofovir

El tenofovir (TDF) és un inhibidor de la transcriptasa inversa anàleg dels nucleòtids que té activitat anti-VIH i anti-VHB, i és capaç d'inhibir la replicació del VHB fins i tot en presència de mutacions de resistència a la lamivudina (18). El TDF ha estat capaç d'aconseguir una disminució mitjana del DNA del VHB de $4 \log_{10}$ al cap de sis mesos de tractament (19, 20), malgrat que la majoria de pacients tenien VHB resistents a lamivudina. La descripció recent

d'una mutació en el codó 236 de la polimerasa del VHB que confereix resistència a l'ADV, també pot disminuir la sensibilitat del VHB a TDF (21).

Nous fàrmacs per al tractament de la infecció pel VHB

Hi ha compostos en diferents fases de desenvolupament per al tractament de la infecció pel VHB. Alguns tenen acció dual, enfront del VHB i del VIH, mentre que d'altres només són actius enfront del VHB.

Emtricitabina

L'emtricitabina (FTC) és un inhibidor de la transcriptasa inversa anàleg dels nucleòsids que té una activitat potent enfront del VHB, encara que presenta resistència encreuada amb la lamivudina (22). De manera similar a allò que passa amb la lamivudina, el VHB és capaç de desenvolupar mutacions de resistència, que després de dos anys de tractament apareixen en el 19% de les soques (23).

Entecavir

L'entecavir és un anàleg dels nucleòsids amb una potent activitat inhibidora de la replicació del VHB (24, 25). En dosi única diària de 0,5-1 mg, causa disminucions del DNA del VHB de l'ordre de 3,8 log a 4,4 log al cap de 24 setmanes i de 4,5 log a 5,1 log al cap de 48 setmanes (26, 27). El 26% dels pacients van aconseguir nivells indetectables de DNA del VHB al cap de 48 setmanes de tractament amb ambdues dosis, sense efectes secundaris significatius. L'entecavir fins i tot és efectiu en presència de soques del VHB resistents a l'interferó alfa i a la lamivudina (27).

Medicaments en estadis precoços de desenvolupament

La telbivudina i la clebudina són anàlegs dels nucleòsids, actius enfront del VHB, que es troben en estadis precoços de desenvolupament. En combinació amb la lamivudina, la telbivudina mostra acció sinèrgica (28). Es troben en vies de desenvolupament encara més precoces d'altres anàlegs dels nucleòsids amb activitat anti-VHB, com L-Fd4C (2,3-dideoxi-2,3-didehidro-b-L-fluorocitidina) i DAPD (amdoxovir). Aquest últim compost també té activitat anti-VIH (29,

30). Un nou tipus de fàrmacs denominats heteroarildihidropirimidines (HAP), que actuen com a inhibidors de la nucleocàpsida del VHB, es troben encara en fases molt preliminars del seu desenvolupament (31).

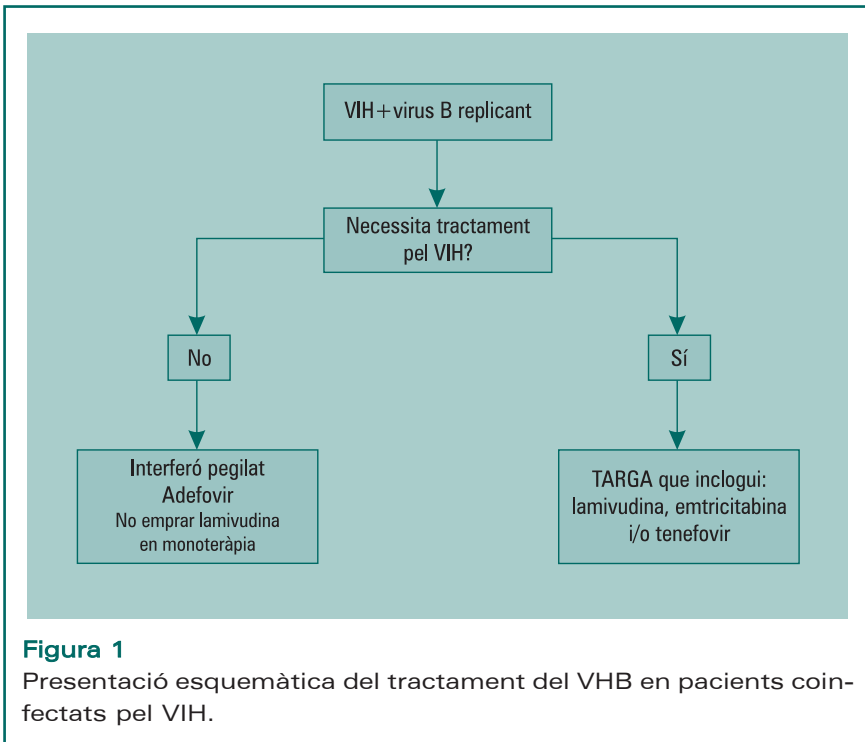
APROXIMACIÓ AL TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PEL VHB EN PACIENTS COINFECTATS PEL VIH

Tal com ja s'ha comentat, han de ser considerats candidats per al tractament de la infecció pel VHB tots els pacients amb infecció pel VIH que presenten replicació activa del VHB. No obstant això, el moment òptim per iniciar el tractament de la infecció pel VHB en els pacients coinfectats no està establert, ni tampoc quins fàrmacs s'hi han d'utilitzar. Segons les recomanacions elaborades per diferents comissions d'experts (32, 33), quan la infecció pel VHB és l'única que requereix tractament, l'interferó alfa, preferiblement en alguna de les seves formes pegilades, pot ser una opció vàlida. Tanmateix, si el pacient presenta una cirrosi hepàtica descompensada, l'interferó no pot utilitzar-se pels seus efectes secundaris i és millor utilitzar d'altres fàrmacs.

La monoteràpia amb ADV (10 mg/dia) és una alternativa raonable per tractar la infecció pel VHB en pacients amb infecció pel VIH que no compleixin encara criteris de tractament d'aquesta segona infecció (15). Ha de tenir-se en compte, no obstant això, la possibilitat de selecció de mutacions de resistència en el VIH, que comprometin en el futur el tractament d'aquesta infecció (34).

La lamivudina, l'FTC o el TDF no han d'utilitzar-se en monoteràpia en els pacients coinfectats per la selecció de mutacions de resistència en el VIH. Com a alternativa, s'ha proposat la utilització d'un règim antiretroviral triple amb lamivudina, FTC i/o TDF, que podria suprimir-se després d'aconseguir una resposta virològica sostinguda. Per minimitzar les recidives, s'aconsella que es perllongui el tractament fins a sis mesos, després de la seroconversió anti-HBe (32, 33). Les recents comunicacions sobre el fracàs virològic precoç del tractament de la infecció pel VIH en pacients amb règims de TARGA de tres nucleòsids, probablement invaliden el paper d'aquesta estratègia de tractament (35) i més si es té en compte que l'eradicació del VHB és summament improbable.

Si el pacient necessita tractament de la infecció pel VIH, aquest tractament ha d'iniciar-se amb un règim de TARGA que inclogui lamivudina, FTC o TDF, tenint en compte que el TDF té una activitat més gran i una barrera genètica més alta enfront del VHB que la lamivudina i l'FTC. Els pacients que estiguin prenent lamivudina i que tinguin una virèmia VHB detectable probablement han desenvolupat resistències a la lamivudina. En aquest cas, l'FTC no constitueix una alternativa adequada i ha de valorar-se la possibilitat d'afegir ADV. Les dades sobre tractaments de combinació en pacients amb infecció pel VIH són escasses, encara que les que procedeixen de pacients sense aquesta infecció indiquen que la combinació d'ADV i lamivudina dóna millors resultats que la monoteràpia amb ADV, al cap de 12 mesos de tractament (36). A la Figura 1 es presenta de manera esquemàtica el tractament del VHB en pacients coinfectats pel VIH.



BIBLIOGRAFIA

1. Solomon, R.; Van Raden, M.; Kaslow, R. i cols. *Association of hepatitis B surface antigen and core antibody with acquisition and manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome*. Am J Public Health 1990; 80: 1475-1478.
2. Lee, W. *Hepatitis B virus infection*. N Engl J Med 1997; 337: 1733-1745.
3. Thio, C.; Seaberg, E.; Skolasky, R. i cols. *HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)*. Lancet 2002; 360: 1921-1926.
4. Soriano, V.; García-Samaniego, J.; Valencia, E. i cols. *Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users*. Eur J Epidemiol 1999; 15: 1-4.
5. Bica, I.; McGovern, B.; Dhar, R. i cols. *Increasing mortality due to endstage liver disease in patients with HIV infection*. Clin Infect Dis 2001; 32: 492-497.
6. Puoti, M.; Airoldi, M.; Bruno, R. i cols. *Hepatitis B virus co-infection in HIV-infected subjects*. AIDS Rev 2002; 4: 27-35.
7. Di Martino, V.; Thevenot, T.; Colin, J. i cols. *Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B*. Gastroenterology 2002; 123: 1812-1822.
8. Weltman, M.; Brotodiharjo, A.; Crewe, E. i cols. *Co-infection with chronic hepatitis B and C or B, C and delta viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon-alpha treatment*. J Viral Hepat 1995; 2: 39-45.
9. Dore, J.; Cooper, D.; Barret, C. i cols. *Dual efficacy of lamivudine treatment of human immunodeficiency virus-hepatitis B coinfecting persons in a randomized, controlled study (CAESAR)*. J Infect Dis 1999; 180: 607-613.
10. Hoff, J.; Bani-Sadr, F.; Gassin, M. i cols. *Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of antihuman immunodeficiency virus regimens*. Clin Infect Dis 2001; 32: 963-969.
11. Benhamou, Y.; Bochet, M.; Thibault, V. i cols. *Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients*. Hepatology 1999; 30: 1302-1306.
12. Thibault, V.; Benhamou, Y.; Seguret, C. i cols. *Hepatitis B virus mutations associated with resistance to lamivudine in patients co-infected with HBV and HIV*. J Clin Microbiol 1999; 37: 3013-3016.
13. Pillay, D.; Cane, P.; Ratcliffe, D.; Atkins, M.; Cooper, D. *Evolution of lamivudine-resistant hepatitis B virus and HIV-1 in coinfecting individuals: An analysis of the CAESAR study*. AIDS 2000; 14: 1111-1116.
14. Bessesen, M.; Ives, D.; Condreay, L.; Lawrence, S.; Sherman, K. *Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients fol-*

- lowing development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1032-1035.
15. The EASL Jury. *EASL International Consensus Statement Conference on Hepatitis B*. *J Hepatol* 2003; 38: 533-540.
 16. Benhamou, Y.; Bochet, M.; Thibault, V. i cols. *Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients coinfectd with HIV-1 and lamivudine resistant hepatitis B virus: An open-label pilot study*. *Lancet* 2001; 358: 718-723.
 17. Xiong, S.; Yang, H.; Westland, C. i cols. *Resistance surveillance of HbeAg chronic hepatitis B patients treated for two years with adefovir dipivoxil [abstract]*. *J Hepatol* 2003; 19 (Suppl. 2): 182.
 18. Ying, C.; De Clercq, E.; Nicholson, W.; Furman, P.; Neyts, J. *Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir, and lobucavir*. *J Viral Hepat* 2000; 7: 161-165.
 19. Ristig, M.; Crippin, J.; Aberg, J. i cols. *Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immuno-deficiency virus/hepatitis B virus-coinfectd individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed*. *J Infect Dis* 2002; 186: 1844-1847.
 20. Nelson, M.; Portsmouth, S.; Stebbing, J. i cols. *An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals*. *AIDS* 2003; 17: F7-F10.
 21. Angus, P.; Vaughan, R.; Xiong, S. i cols. *Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase*. *Gastroenterology* 2003; 125: 292-297.
 22. Papatheodoridis, G.; Dimou, E.; Papadimitropoulos, V. *Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: Antiviral efficacy and viral resistance*. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1618-1628.
 23. Gish, R.; Leung, N.; Sacks, S. i cols. *Antiviral activity, safety and incidence of resistance in chronically infected hepatitis B patients (CHB) given once daily emtricitabine for 2 years [abstract 838]*. *Hepatology* 2002; 36: 372A.
 24. Colonna, R.; Genovesi, E.; Medina, I. i cols. *Long-term entecavir treatment results in sustained antiviral efficacy and prolonged life span in the woodchuck model of chronic hepatitis infection*. *J Infect Dis* 2001; 184: 1236-1245.
 25. Marion, P.; Salazar, F.; Winters, M.; Colonna, R. *Potent efficacy observed with entecavir (BMS-200475) in duck model of hepatitis B virus replication*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 82-88.
 26. de Man, R.; Wolters, L.; Nevens, F. i cols. *Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection*. *Hepatology* 2001; 34: 578-582.

27. Chang, T.; Hadziyannis, S.; Cianciara, J. i cols. *Sustained viral load and ALT reduction following 48 weeks of entecavir treatment in subjects with chronic hepatitis B who have failed lamivudine [abstract 550]*. Hepatology 2002; 36: 300A.
28. Lai, C.; Leung, N.; Teo, E. i cols. *International multicenter trial of LDT (telbivudin), alone and in combination with lamivudine, for chronic hepatitis B: An interim analysis [abstract 554]*. Hepatology 2002; 36: 301A.
29. Afdhal, N.; O'Brien, C.; Oshana, S.; Dunkle, L. *Potent anti-HBV activity of ACH-126,443 correlated with 14-day pharmacokinetics and safety: Predictions for activity against YMDD mutant strains [abstract 837]*. Hepatology 2002; 36: 372A.
30. Seigneres, B.; Pichoud, C.; Martin, P.; Furman, P.; Trepo, C.; Zoulim, F. *Inhibitory activity of dioxolane purine analogs on wild-type and lamivudine-resistant mutants of hepadnaviruses*. Hepatology 2002; 36: 710-722.
31. Deres, K.; Schroder, C.; Paessens, A. i cols. *Inhibition of hepatitis B virus replication by drug-induced depletion of nucleocapsids*. Science 2003; 299: 893-896.
32. Brook, M.; Gilson, R.; Wilkins, E., on behalf of the British HIV Association. *BHIVA guidelines: coinfection with HIV and chronic hepatitis B virus*. HIV Med 2003; 4(Suppl. 1): 42-51.
33. Spanish Chronic Viral Hepatitis and HIV Infection Panel. *Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: Updated Spanish recommendations*. J Viral Hepat 2004; 11: 2-17.
34. Delaugerre, C.; Marcellin, A.; Thibault, V. i cols. *HIV-1 reverse transcriptase resistance mutations in HBV/HIV coinfecting patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 mg of adefovir dipivoxil combined with lamivudine*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1586-1588.
35. Farthing, C.; Khanlou, H.; Yeh, V. *Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment of naïve HIV-infected patients [abstract]*. Antivir Ther 2003; 8 (Suppl. 1): S195.
36. Peters, M.; Hann, H. i cols. *Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine suppresses YMDD mutant hepatitis B virus replication: 48 week preliminary analysis [abstract 845]*. Hepatology 2002; 36: 374A.

Nous fàrmacs per al tractament de l'hepatitis B en els pacients coinfectats

E. Ribera¹ i V. Vargas²

¹Servei de Malalties Infeccioses, ²Servei d'Hepatology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

INTRODUCCIÓ

Actualment, ja disposem d'un cert nombre de fàrmacs que són efectius per al tractament de l'hepatitis crònica pel VHB en pacients coinfectats pel VIH, com tenofovir, adefovir, lamivudina, emtricitabina o interferó alfa. Malgrat això, alguns pacients poden tenir encara dificultats terapèutiques (desenvolupament de resistències, toxicitat, etc.) i és important disposar de nous fàrmacs que millorin l'arsenal terapèutic enfront del VHB.

NOUS FÀRMACS PER AL TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PEL VHB

Hi ha diversos fàrmacs en desenvolupament, actius enfront del VHB (1, 2). La majoria són anàlegs dels nucleòsids amb activitat enfront del VHB i inactius enfront del VIH, o bé actius enfront d'ambdós virus. L'entecavir és el que es troba en una fase més avançada i, possiblement, estarà disponible d'aquí a pocs anys.

Entecavir

L'entecavir és un anàleg de la guanosina que presenta una potent activitat inhibidòria de la replicació del VHB, tant en estudis experimentals com en pa-

cients amb infecció crònica pel VHB (3-6), i és inactiu enfront del VIH. En un estudi de fase II aleatoritzat, que va incloure 169 pacients amb antigen E positiu, l'administració d'una única dosi diària de 0,5 o d'1 mg va produir una disminució del DNA del VHB superior a 4 log, a les 48 setmanes, comparat amb aproximadament 3 log de reducció en els pacients que van rebre lamivudina (5, 7). El 26% dels pacients va aconseguir concentracions indetectables del DNA del VHB. Els efectes adversos amb ambdues dosis van ser similars als de la lamivudina. L'eficàcia d'entecavir en presència de soques del VHB resistents a la lamivudina s'ha avaluat en un estudi amb prova de doble cec, que va incloure 181 pacients (8). Amb dosis de 0,5 i d'1 mg/dia, la càrrega viral del VHB va disminuir més de 4 log, comparat amb 1,4 log en els pacients que van continuar amb lamivudina. Cap pacient no va presentar noves mutacions de resistència a l'entecavir i la tolerància va resultar excel·lent.

Les dades disponibles amb l'entecavir són, per tant, prometedores. Actualment, s'estan realitzant diversos assajos clínics de fase III que ens ajudaran a establir el paper del fàrmac en el tractament de la infecció crònica pel VHB.

Clevudina

És un anàleg de la pirimidina amb una semivida molt prolongada, que mostra una gran activitat in vitro enfront del VHB i és inactiu enfront del VIH (9). En estudis experimentals en animals, amb dosis elevades, la càrrega viral va disminuir uns 8 log i no va recuperar els nivells anteriors al tractament fins al cap de deu setmanes de suspendre el fàrmac (10). Ja s'han iniciat estudis de fase I/II en pacients amb hepatitis crònica i s'ha observat en un nombre reduït de pacients disminucions de la càrrega viral del VHB d'aproximadament 3 log, al cap de 28 dies (11). Caldran més estudis per conèixer la dosi més adequada del fàrmac.

Telbivudina

És un β -L-nucleòsid anàleg de la timidina. Pertany a un nou grup de fàrmacs molt potents enfront del VHB, però que no són efectius enfront de soques resistents a la lamivudina ni enfront del VIH (12). En un estudi de fase I/II, les

dosis de 400 i 800 mg al dia van donar millors resultats que dosis més baixes del fàrmac (13). En un estudi de fase IIb amb 104 pacients, es va observar al cap de cinquanta-dues setmanes un descens de la càrrega viral del VHB de 6 log, en els pacients tractats només amb telbivudina o associada a lamivudina, i de 4,6 log en aquells que van rebre només lamivudina. L'associació de telbivudina i lamivudina no fou més eficaç que administrar només telbivudina. Els efectes adversos van ser similars en tots els grups (14). S'estan realitzant estudis de fase III amb telbivudina.

Altres fàrmacs

En fases encara més inicials de desenvolupament, es troben altres anàlegs dels nucleòsids, com L-Fd4C (2,3-dideoxi-2,3-didehidro-b-L-fluorocitidina), que ha produït mielosupressió (15) i DAPD (amdoxovir), fàrmac que mostra addicionalment una gran activitat anti-VIH (16).

Hi ha una nova classe de fàrmacs, denominats heteroarildihidropirimidines (HAP), que actuen com a inhibidors de la nucleocàpsida del VHB i que es troben encara en fases molt preliminars del seu desenvolupament (17).

BIBLIOGRAFIA

1. Lok, A.S. *New treatment of chronic hepatitis B*. Semin Liver Dis 2004; 24 Suppl 1: 77-82.
2. Buti, M.; Esteban, R. *Entecavir, FTC, L-FMAU, LdT and others*. J Hepatol 2003; 39 Suppl 1: S139-S142.
3. Colonna, R.; Genovesi, E.; Medina, I. i cols. *Long-term entecavir treatment results in sustained antiviral efficacy and prolonged life span in the woodchuck model of chronic hepatitis infection*. J Infect Dis 2001; 184: 1236-1245.
4. Marion, P.; Salazar, F.; Winters, M.; Colonna, R. *Potent efficacy observed with entecavir (BMS-200475) in duck model of hepatitis B virus replication*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 82-88.
5. Lai, C.L.; Rosmawati, M.; Lao, J. i cols. *Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection*. Gastroenterology 2002; 123: 1831-1838.
6. Wolters, L.M.; Hansen, B.E.; Niesters, H.G. i cols. *Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B*. J Hepatol 2002; 37: 137-144.

7. De Man, R.; Wolters, L.; Nevens, F. i cols. *Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection*. *Hepatology* 2001; 34: 578-582.
8. Chang, T.; Hadziyannis, S.; Cianciara, J. i cols. *Sustained viral load and ALT reduction following 48 weeks of entecavir treatment in subjects with chronic hepatitis B who have failed lamivudine [abstract 550]*. *Hepatology* 2002; 36: 300A.
9. Balakrishna Pai, S.; Liu, S.H.; Zhu, Y.L.; Chu, C.K.; Cheng, Y.C. *Inhibition of hepatitis B virus by a novel L-nucleoside, 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyl uracil*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 380-386.
10. Peek, S.F.; Cote, P.J.; Jacob, J.R. i cols. *Antiviral activity of clevudine [L-FMAU, (1-(2-fluoro-5-methyl-beta, L-arabinofuranosyl) uracil)] against woodchuck hepatitis virus replication and gene expression in chronically infected woodchucks (*Marmota monax*)*. *Hepatology* 2001; 33: 254-266.
11. Marcellin, P.; Sacks, S.; Lau, G.K.K. i cols. *A dose-escalating trial evaluating the safety and antiviral activity of clevudine in patients with chronic HBV infection*. *Gastroenterology* 2003; 124: A709.
12. Bryant, M.; Bridges, E.; Placidi, L. i cols. *Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 229-235.
13. Lai, C.L.; Lim, S.G.; Brown, N.A. i cols. *A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection*. *Hepatology* 2004; 40: 719-726.
14. Lai, C.; Leung, N.; Teo, E. i cols. *International multicenter trial of LDT (telbivudin), alone and in combination with lamivudine, for chronic hepatitis B: An interim analysis*. *Hepatology* 2002; 36: 301A.
15. Afdal, N.; O'Brien, C.; Oshana, S.; Dunkle, L. *Potent anti-HBV activity of ACH-126,443 correlated with 14-day pharmacokinetics and safety: Predictions for activity against YMDD mutant strains*. *Hepatology* 2002; 36: 372A.
16. Seigneres, B.; Pichoud, C.; Martin, P. i cols. *Inhibitory activity of dioxolane purine analogs on wild-type and lamivudine-resistant mutants of hepadnaviruses*. *Hepatology* 2002; 36: 710-722.
17. Deres, K.; Schroder, C.; Paessens, A. i cols. *Inhibition of hepatitis B virus replication by drug-induced depletion of nucleocapsids* *Science* 2003; 299: 893-896.

Importància de la coinfecció pel VHC

A. Ballesteros¹, R. Planas² i C. Tural¹

¹Unitat Clínica del VIH, Servei de Medicina Interna

*²Unitat d'Hepatologia, Servei de l'Àpares Digestiu
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona*

INTRODUCCIÓ

L'aparició (1996) del TARGA va constituir un punt d'inflexió que ha permès aturar el deteriorament immunològic de molts pacients VIH positius i perllongar la seva expectativa de vida. Tanmateix, de manera paral·lela, el TARGA ha propiciat l'increment de la morbiditat i mortalitat per altres malalties, no directament relacionades amb la immunosupressió. El paradigma d'aquestes malalties és, sens dubte, l'hepatopatia crònica pel virus de l'hepatitis C (VHC). La malaltia hepàtica terminal ja és la primera causa de mortalitat en pacients VIH positius al nostre país.

El maneig dels pacients coinfectats pel VIH i el VHC no és fàcil. El coneixement adequat de les dades disponibles sobre la influència de cada infecció en la història natural de l'altra és imprescindible per a la indicació correcta del tractament. Es tracta majoritàriament d'una població amb edats compreses entre els 30 i els 50 anys, amb risc de progressió a cirrosi i malaltia hepàtica terminal, per la qual cosa el pronòstic a termini mitjà marcarà el *tempo* de la nostra actuació. A més, aspectes com una hepatotoxicitat més elevada a fàrmacs antiretrovirals necessiten experiència clínica per ser valorats correctament.

PREVALENÇA

La coinfecció pel VIH i el VHC és un fet freqüent, ja que ambdós virus comparteixen les mateixes vies de transmissió. En el nostre medi, la prevalença del VHC en la població general s'estima del 2 al 3%, mentre que en el context de persones amb VIH, la coinfecció pel VHC se situa al voltant d'un 6% en pacients homosexuals, del 60 al 80% en hemofílics i de fins al 90% en aquells amb història d'ús de drogues per via parenteral (UDVP). Segons dades del GESIDA, a Espanya, fins a un 50% de la població VIH positiva (entre 60.000 i 80.000 persones) estaria actualment infectada per ambdós virus, mentre que en la cohort EuroSIDA o als EUA la xifra s'estima en un 30%.

EFFECTE DEL VIH EN EL CURS DE L'HEPATITIS C

En la majoria dels pacients, la infecció pel VHC precedeix la del VIH o és concomitant. La taxa de cronificació de la infecció aguda pel VHC sembla que és més elevada en pacients ja infectats pel VIH (fins a un 90% de casos) que en la població general, sobretot com més petita sigui la xifra de limfòcits CD4. Una resposta immunitària citotòxica insuficient conduiria a l'escapament viral mitjançant el desenvolupament de quasiespècies que aconseguirien adaptar-se al sistema immunitari de l'hoste i persistir en el dany hepàtic de forma crònica.

La història natural de l'hepatopatia crònica pel VHC tendeix de manera més accelerada a fases avançades de lesió histològica hepàtica en el context d'infecció pel VIH. Els factors predictius de progressió a cirrosi de l'hepatopatia crònica pel VHC són principalment l'edat en el moment de la primoinfecció, el temps transcorregut des d'aquesta primoinfecció, el sexe masculí i una ingestió d'alcohol superior a 50 g diaris. Estudis epidemiològics i metaanàlisis han demostrat que cal afegir-hi com a factor predictiu independent la coinfecció pel VIH, que contribueix a una celeritat més gran de la fibrosi. Un estudi de Di Martino i cols. va revelar que el 69% de persones UDVP coinfectades pel VIH havien desenvolupat una cirrosi en 25 anys d'evolució, comparat amb un 10% de persones UDVP monoinfectades pel VHC en el mateix període. Un altre estudi de cohorts de Benhamou i cols., amb un seguiment de 122 pacients VIH i VHC positius, durant un temps mitjà de tretze anys, i 122 pacients només VHC positius, va estimar en vuit anys

la reducció mitjana en l'evolució cap a cirrosi (26 anys en coinfectats respecte a 34 anys en monoïnfectats). Finalment, en una metaanàlisi publicada l'any 2001, s'atribueix un risc relatiu de cirrosi en la histologia de 2,07 (IC 95% 1,4-3,07) i de descompensació hepàtica de 6,14 (IC 95% 2,8-13,2) en pacients coinfectats respecte als monoïnfectats pel VHC.

Recentment, s'ha analitzat l'efecte de la introducció del TARGA en les dades conegudes de la història natural de l'hepatopatia crònica pel VHC. Alguns investigadors han comunicat que el temps en TARGA i, en particular, el temps de tractament amb inhibidors de la proteasa (IP) poden ser un factor protector de l'evolució cap a la fibrosi. Per tant, optimitzar el control de la infecció pel VIH pot ser una estratègia coadjuvant que modifiqui la progressió natural de l'hepatopatia crònica pel VHC.

Hepatotoxicitat per antiretrovirals

La coinfecció per virus hepatotòpics com el VHC i el VHB són factors associats a l'hepatotoxicitat per antiretrovirals. Tot i que l'hepatotoxicitat s'ha descrit en totes les famílies de fàrmacs antiretrovirals, la seva incidència i el seu mecanisme patogènic és diferent d'unes a altres.

El principal mecanisme implicat en la toxicitat per anàlegs dels nucleòsids és la toxicitat mitocondrial per inhibició de la gammapolimerasa del DNA mitocondrial, imprescindible per a la replicació mitocondrial. Els anàlegs de nucleòsids que s'associen amb més toxicitat mitocondrial són ddI, d4T i ddC. El quadre histològic és l'esteatosi microvesicular. Aquesta pot ser més greu quan s'associa a acidosi làctica. És possible que aquest fenomen pugui ser més simptomàtic o greu en cas d'insuficiència hepatocel·lular en el context d'infecció pel VHC.

Pel que fa als inhibidors de la retrotranscriptasa no anàlegs dels nucleòsids, el mecanisme d'hepatotoxicitat s'atribueix, a l'inici de la seva prescripció, a hipersensibilitat i, més tardanament, a dany hepàtic directe dependent de la dosi. Els IP també poden produir toxicitat hepàtica, en forma d'elevació de transaminases, d'incidència variable segons les sèries. L'hepatotoxicitat per IP pot aparèixer en qualsevol moment del tractament, però si ho fa en les primeres setmanes pot ser deguda a un fenomen de reconstitució immunitari, que no sempre obliga a prescindir del fàrmac. El ritonavir, a dosis plenes, n'és el més tòxic.

EFFECTE DEL VHC SOBRE LA INFECCIÓ PEL VIH

Per contra, no s'ha resolt si el VHC empitjora l'evolució del VIH. Els treballs publicats en proporcionen resultats contradictoris. Es creu que el VHC podria actuar de manera sinèrgica amb el VIH: disminueix la producció de CD4, n'indueix l'apoptosi i, per tant, produeix una recuperació menor de limfòcits CD4 després de començar el tractament antiretroviral. S'ha donat aquesta explicació al fet, observat en el seguiment de la cohort suïssa, que el grup de coinfectats tenia un risc relatiu més gran (RR=1,7) de progressió a malaltia definitiva de sida o mort que aquells que estaven únicament infectats pel VIH. Tanmateix, aquestes dades no han estat confirmades en d'altres estudis com el de Sulkowski i cols. després de tenir en compte l'administració de TARGA.

BIBLIOGRAFIA

- Palella, F.J. Jr.; Delaney, K.M.; Moorman, A.C. i cols. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.* N Engl J Med 1998; 338: 853-860.
- Martín-Carbonero, L.; Soriano, V.; Valencia, M.E.; López, M.; González-Lahoz, J. *Impact of chronic viral hepatitis on hospital admission and mortality in HIV-infected patients.* AIDS Res Hum Retroviruses 2001; 17: 1467-1471.
- Di Bisceglie, A. *Hepatitis C.* Lancet 1998; 351: 351-355.
- 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.* A: Documentos de consenso de GESIDA. Terapia antirretroviral enfermedades asociadas a VIH (2000-2002). Doyma, Madrid 2002; 16: 173-225.
- Benfield, T. *Hepatitis C in the EuroSIDA Cohort European HIV-infected patients: Prevalence and prognostic value,* 12th World AIDS Conference, Geneve 1998.
- Sherman, K.; Roustrer, S.; Chung, R.; Rajcic, N. *Hepatitis C: prevalence in HIV-infected patients across sectional analysis of the US ACTG.* Antiviral Ther 2000; 5 (Suppl.1): 64-65.
- Thomas, D.L.; Astemborski, J.; Rai, R.M. i cols. *The natural history of hepatitis C virus infection; host, viral and environmental factors.* JAMA 2000; 284: 450-456.
- Di Martino, V.; Rufat, P.; Boyer, N. i cols. *The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: A long-term retrospective cohort study.* Hepatology 2001; 34: 1193-1199.

- Benhamou, Y.; Di Martino, V.; Bochet, M. i cols. *Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus –coinfected patients: Impact of protease inhibitor therapy*. Hepatology 2001; 34: 283-287
- Sánchez-Quijano, A.; Andreu, J.; Gavilán, F. i cols. *Influence of HIV-1 on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 949-953.
- Graham, C.S.; Baden, L.R.; Mrus, J.M. i cols. *Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis*. Clin Infect Dis 2001; 33: 562-569.
- Eyster, M.E.; Fried, M.W.; Di Bisceglie, A.M.; Goedert, J.J. *Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: Relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease*. Multicenter Hemophilia Cohort Study. Blood 1994; 84: 1020-1023.
- Daar, E.S.; Lynn, H.; Donfield, S. i cols. *Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia*. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 26: 466-472.
- Martín-Carbonero, L.; Soriano, V.; Benhamou, Y.; Puoti, M.; Rockstroh, J.; García-Samaniego, J. *Histological damage in liver biopsy specimens from 492 HIV-HCV co-infected patients: A European collaborative study*. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston 2003; abstract 830.
- Pradat, P.; Alberti, A.; Poynard, T. i cols. *Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study*. Hepatology 2002; 36: 973-977.
- Sulkowski, M.S.; Thomas, D.L.; Chaisson, R.E.; Moore, R.D. *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.
- Lonergan, J.T.; Behling, C.; Pfander, H. i cols. *Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens*. Clin Infect Dis 2000; 31: 162-166.
- Sulkowski, M.S.; Thomas, D.L.; Mehta, S.H.; Chaisson, R.E.; Moore, R.D. *Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections*. Hepatology 2002; 35: 182-189.
- John, M.; Flexman, J.; French, M. *Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: An immune restoration disease?* AIDS 1998; 12: 2289-2293.
- Benhamou, J.; Di Martino, V.; Bochet, M. i cols. *Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients: Impact of protease inhibitor therapy*. Hepatology 2001; 34: 283-287.

- Tural, C.; Fuster, D.; Tor, J. i cols. *Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients.* J Viral Hepat 2003; 10(2): 118-125.
- Greub, G.; Ledergerber, B.; Battegay, M. i cols. *Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: The Swiss HIV Cohort Study.* Lancet 2000; 356: 1800-1805.
- Sulkowski, M.S.; Moore, R.D.; Mehta, S.H.; Chaisson, R.E.; Thomas, D.L. *Hepatitis C and progression of HIV disease.* JAMA 2002; 288: 199-206.
- Schugt, I.; Kreuter, A.; Schlottmann, R.; Bader, A.; Altemeyer, P.; Brockmeyer, N. *Pegylated interferon alfa-2b: A new therapeutic option in the treatment of early stage HIV infection.* 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston 2003; abstract 59.

Diagnòstic de la infecció pel VHC i del grau d'afectació hepàtica

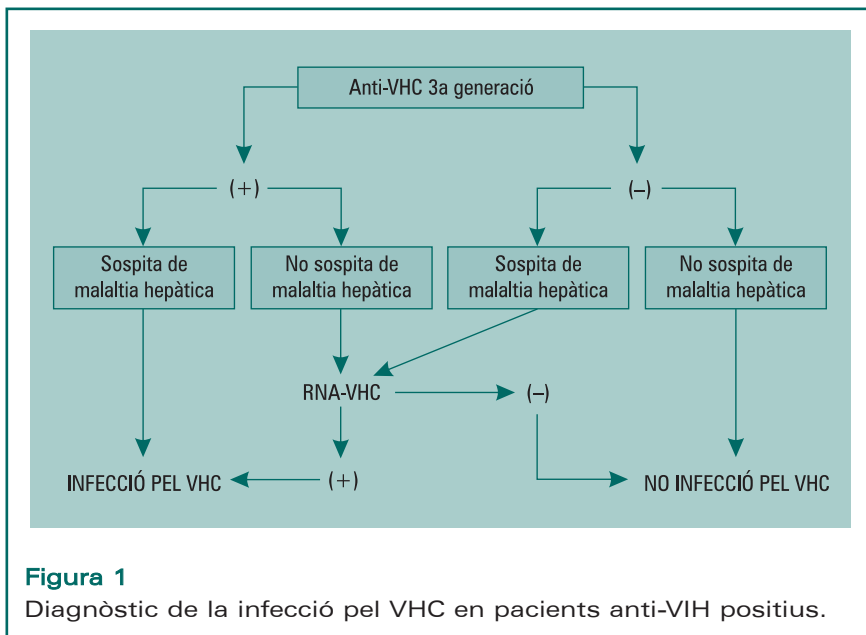
V. Vargas¹ i A. Rafecas²

¹Servei d'Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

²Servei de Cirurgia, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

El diagnòstic de la infecció pel VHC, en els pacients VIH positius, ha de ser similar al dels pacients no infectats per aquest virus. La tècnica habitual per al diagnòstic d'aquests pacients ha de ser la realització d'anti-VHC per tècniques d'enzimoimmunoanàlisi de tercera generació. Un resultat positiu en un pacient amb sospita de malaltia hepàtica, pràcticament en confirma la infecció. Com que la probabilitat d'infecció pel VHC en aquest grup de pacients és elevada, aquesta determinació té un valor predictiu positiu molt alt (1).

Si es practica un test amb immunotransferència (RIBA) per confirmar la infecció pel VHC, els pacients amb infecció pel VIH tenen una alta freqüència de resultats indeterminats. Per tant, el test de confirmació que cal practicar és l'RNA del VHC (2). Com que en alguns estudis els coinfectats pel VIH i el VHC són, en aproximadament un 6% dels casos, anti-VHC negatius, es recomana practicar una determinació d'RNA del VHC en aquells pacients VIH positius que presentin una malaltia hepàtica d'etiologia no aclarida (1, 3) (Figura 1). En els pacients coinfectats pel VIH i el VHC, s'hi aconsella una avaluació del seu grau d'afectació per la malaltia hepàtica crònica.



Taula 1. Avaluació de la malaltia hepàtica en pacients amb coinfecció pel VHC i el VIH

- Història i exploració:
 - Edat, anys d'evolució de la coinfecció, ingesta d'alcohol i fàrmacs
 - Estigmes d'hepatopatia crònica
- Test de laboratori:
 - AST, ALT, bilirubina, albúmina, temps de protrombina, plaquetes
- Exploració amb imatge: ecografia i/o TAC
- Biòpsia hepàtica (?).

L'avaluació ha d'incloure aspectes de la seva història i l'examen físic, així com tests de laboratori. Es poden objectivar dades, com l'edat, els anys d'evolució de la coinfecció, la ingesta d'alcohol i fàrmacs, estigmes d'hepatopatia crònica (lesions cutànies, hepatomegàlia, ascites, encefalopatia). Els tests de laboratori més utilitzats per avaluar la presència de malaltia hepàtica crònica són els nivells d'aminotransferases, bilirubina, albúmina, protrombina i el recompte de plaquetes (Taula 1).

Taula 2. Signes analítics que fan sospitar que un pacient amb hepatitis crònica ha desenvolupat una cirrosi

- AST >ALT
- Trombocitopènia
- Hipoalbuminèmia
- Hipergammaglobulinèmia
- Temps de protrombina allargat

La majoria de pacients amb hepatitis crònica pel VHC tenen transaminases elevades. No obstant això, alguns pacients poden tenir transaminases normals malgrat tenir RNA del VHC al sèrum. D'aquests pacients, el 24% té histologia normal o quasi normal, la majoria (54%) té hepatitis crònica lleu, al voltant del 21% té hepatitis crònica moderada i menys de l'1% té cirrosi (4).

Els pacients coinfectats pel VIH i el VHC tenen una progressió més ràpida d'hepatitis crònica a cirrosi. Els signes analítics que han de fer-nos sospitar que en el pacient ja hi ha una lesió hepàtica avançada amb fibrosi (i probablement cirrosi) són: l'AST més alt que l'ALT, trombocitopènia, hipoalbuminèmia, hiperglobulinèmia (hipergammaglobulinèmia i inversió de la relació albúmina/globulina) i temps de protrombina allargat (5-9) (Taula 2). En pacients infectats pel VIH, s'ha demostrat que també són predictors de fibrosi: el nivell d'ALT, l'edat, el consum d'alcohol superior a 50 g/dia i un recompte de CD4 <500 cel/mm³ (10).

La presència de transaminases elevades i la càrrega viral només indiquen que la coinfecció és present, però donen poca informació pel que fa a la gravetat. No obstant això, de manera global els pacients amb transaminases elevades tenen una evolució cap a la fibrosi més ràpida que aquells en què es mantenen baixes (11). La presència en exploracions d'imatge (ecografia i TAC) de signes de nodularitat hepàtica o hipertensió portal (esplenomegàlia, ascites, varius intraabdominals) refermarà que el pacient tingui una malaltia avançada, en fase de cirrosi hepàtica. En pacients amb hepatitis crònica, la fiabilitat de l'ecografia Doppler per al diagnòstic de cirrosi va ser del 86% (valor predictiu positiu 62%, valor predictiu negatiu 86%) (12).

La biòpsia hepàtica, malgrat algunes complicacions greus descrites inicialment, sembla en l'actualitat una tècnica força segura (13). Pot ser important per establir l'estadi de la malaltia i fer-ne un pronòstic. L'estadi histològic de la malaltia sol quantificar-se per diversos mètodes. Els tres més emprats són la puntuació de Knodell (14), Isaac (15) i METAVIR (16). Així mateix, la pràctica de biòpsia hepàtica pot identificar aquells pacients (per

exemple cirròtics) en què s'han de practicar tècniques de cribratge per a hepatocarcinoma. En aquells pacients amb suficients evidències clinicobiològiques d'estar afectats per una cirrosi, no cal realitzar la biòpsia. En la majoria de pacients tampoc no és necessària per iniciar el tractament (17). En casos extrems pot estar indicada, com ara per decidir un tractament en pacients amb transaminases normals o quasi normals, o en cas de sospitar que hi pugui haver una cirrosi que contraindiqui un tractament amb ribavirina associat a antiretrovirals.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonacini, M.; Lin, H.J.; Hollinger, F.B. *Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 2001; 26: 340-344.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1998; 47: 1-39.
3. Marcellin, P.; Martinot-Peignoux, M.; Elias, A. i cols. *Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus-seronegative and seropositive patients with indeterminate HCV recombinant immunoblot assay*. J Infect Dis 1994; 170: 433-435.
4. Marcellin, P. *Hepatitis C: The clinical spectrum of the disease*. J Hepatol 1999; 31(Supl. 1): 9-16.
5. Williams, A.L.; Hoofnagle, J.R. *Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis*. Gastroenterology 1988; 95: 734-739.
6. Imperiale, T.F.; Said, A.T.; Cummings, O.W.; Born, L.J. *Need for validation of clinical decision aids: Use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C*. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2328-2332.
7. Pohl, A.; Bebling, C.; Oliver, D.; Kilani, M.; Monson, P.; Hassanein, T. *Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection*. Am J Gastroenterol 2001; 96: 3142-3146.
8. Poynard, T.; Bedossa, P. *Age and platelet count: A simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus*. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. J Viral Hepatitis 1997; 4:199-208.
9. Oberti, F.; Valsesia, E.; Pilette, C. i cols. *Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis*. Gastroenterology 1997; 113: 1609-1616.

10. Martin-Carbonero, L.; Benhamou, Y.; Puoti, M. i cols. *Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: A European collaborative study*. Clin Infect Dis 2004; 38: 128-133.
11. Ghany, M.G.; Kleiner, D.E.; Alter, H. i cols. *Progression of fibrosis in chronic hepatitis C*. Gastroenterology 2003; 124: 97-104.
12. Aube, C.; Oberti, F.; Korali, N. i cols. *Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis*. J Hepatol 1999; 30: 472-478.
13. Poles, M.A.; Dieterich, D.T.; Schwarz, E.D. i cols. *Liver biopsy findings in 501 patients infected with human immunodeficiency virus (HIV)*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996; 11: 170-177.
14. Knodell, R.G.; Ishak, K.G.; Black, W.C. i cols. *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. Hepatology 1981; 1: 431-435.
15. Ishak, K.; Baptista, A.; Bianchi, L. i cols. *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. J Hepatol 1995; 22: 696-699.
16. Bedossa, P.; Poinard, T. for the French METAVIR Cooperative Study Group. *An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C*. Hepatology 1996; 24: 289-293.
17. Soriano, V.; García Samaniego, J. *Liver biopsy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: Pros and cons*. HIV Clin Trials 2002; 3: 351-353.

Influència del tractament antiretroviral en els pacients amb hepatitis C crònica

A. Pahissa¹ i G. Rufí²

¹Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

²Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

IMPACTE DEL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL DE GRAN ACTIVITAT EN LA MALALTIA HEPÀTICA

L'impacte del TARGA sobre l'evolució de la malaltia hepàtica secundària a la infecció pel VHC segueix creant controvèrsia. És possible que el tractament antiretroviral augmenti l'activitat necroinflamatòria i, en conseqüència, acceleri la progressió de la malaltia hepàtica associada al VHC. Vento i cols. (1) van descriure un increment en l'índex Knodell, que va passar de 8 a 13 en els pacients tractats amb TARGA. Però, en sentit contrari, altres treballs han suggerit que la utilització d'inhibidors de la proteasa (IP) pot associar-se a una millora de l'evolució histològica hepàtica (2, 3). Probablement, aquest benefici pot observar-se també amb l'administració d'altres pautes terapèutiques sense IP. Tot i que, actualment, l'opinió més generalitzada és que l'impacte del TARGA sobre l'evolució de la malaltia hepàtica pel VHC és escàs, cal més informació.

HEPATOTOXICITAT DEL TARGA EN ELS PACIENTS COINFECTATS

L'aparició d'hepatotoxicitat amb l'ús del TARGA en els pacients coinfectats amb el VHC és un efecte indesitjable molt conegut. L'hepatitis C és un factor de risc independent per a l'aparició de toxicitat hepàtica amb la utilització del TARGA (4, 5). Globalment, l'aparició d'hepatotoxicitat amb el TARGA és freqüent, i s'ha observat una elevació significativa dels enzims hepàtics en el 15 a 20% dels pacients tractats. Una toxicitat greu, que obligui a retirar els fàrmacs, s'esdevé aproximadament en un 10% dels malalts tractats. La freqüència d'aparició d'hepatotoxicitat en els pacients coinfectats és de dues a quatre vegades superior, especialment en els pacients cirròtics (4, 6).

En el desenvolupament d'aquest problema intervenen dos mecanismes. El primer es deu a un fenomen d'hipersensibilitat, associat amb freqüència a l'afectació d'altres òrgans i de la pell, i que sol aparèixer al cap de pocs dies o setmanes d'haver-se iniciat el tractament. El segon mecanisme és més tardà (apareix habitualment després d'uns quants mesos del començament del tractament). El seu efecte es limita al fetge, és intrínsec a la utilització del medicament i està relacionat amb la dosi total utilitzada. Alguns fàrmacs, com la nevirapina, poden desencadenar toxicitat a través d'ambdós mecanismes; mentre que l'abacavir i l'amprenavir poden desencadenar-la pel primer mecanisme, en el context d'una reacció tòxica multiorgànica. Alguns antiretrovirals com l'estavudina poden, a través d'un efecte acumulatiu, provocar hepatotoxicitat. L'hepatotoxicitat dels IP és coneguda, especialment en la població coinfectada pel VHC. El ritonavir (a dosi plena) ha estat l'IP més implicat, amb un percentatge de toxicitat del 30%, tot i que també l'indinavir s'ha associat amb aquest tipus de toxicitat.

Darrerament, s'ha descrit un augment important de la xifra de transaminases en portadors crònics del VHC amb augments ràpids de la xifra de limfòcits CD4, després d'haver iniciat un TARGA. Aquest augment fa sospitar un fenomen de toxicitat hepàtica greu, però en realitat és el reflex d'una síndrome de reconstitució immunitària (7). Actualment, l'hepatotoxicitat per TARGA representa la causa de descompensació més important de la malaltia hepàtica, en el pacient amb una cirrosi hepàtica pel VHC.

Uberti-Foppa i cols. (8) han demostrat que iniciar el tractament de la infecció pel VHC abans que el TARGA és un factor independent associat a una

reducció en el desenvolupament de toxicitat hepàtica pel TARGA, fins i tot en el cas que no s'aconsegueixi una resposta virològica sostinguda.

En resum podem concloure que els fàrmacs antiretrovirals amb un poder hepatotòxic més alt (nevirapina, ritonavir i indinavir, en especial) han d'utilitzar-se amb precaució, especialment en els pacients coinfectats. El tractament s'ha de discontinuar en tots aquells casos simptomàtics o quan es comproven augments en les xifres de transaminases superiors a quatre vegades.

INTERACCIONS ENTRE LA TERÀPIA ANTIRETROVIRAL I LA DEL VHC

Actualment hi ha un gran nombre de treballs que confirmen que els pacients coinfectats, en tractament amb ribavirina i TARGA, tenen un risc més elevat de presentar anèmia i que poden produir-se interaccions entre aquest tractament i els fàrmacs antiretrovirals.

La ribavirina és un anàleg de la guanosina que pot inhibir *in vitro* la fosforilació intracel·lular de la zidovudina, l'estavudina i la zalcitabina (9). Tanmateix, ara per ara, no hi ha treballs *in vivo* que relacionin l'antagonisme objectivat *in vitro*. Contràriament, la ribavirina augmenta la fosforilació de la didanosina, i potencia la seva activitat antiretroviral i, probablement, la seva toxicitat (10).

La capacitat de tots els inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs als nucleòsids (ITAN) per incloure toxicitat mitocondrial a través de la depleció del DNA mitocondrial ha estat demostrada *in vitro* i *in vivo* (11). La toxicitat dels diferents anàlegs és variable, tant en intensitat com en el tipus d'òrgan afectat (per exemple, la zidovudina afecta més el múscul i la medul·la òssia, mentre que la didanosina exerceix una toxicitat més alta sobre el pàncrees i el teixit nerviós).

L'acidosi làctica, secundària a la utilització d'ITAN, forma part del conjunt de patologies lligades a la toxicitat mitocondrial (12). En la utilització dels ITAN es mencionen nivells baixos d'hiperlactèmia, quasi sempre asimptomàtics, en el 21% dels pacients. La forma simptomàtica és molt menys freqüent, amb xifres que oscil·len entre 1,7 i 25 casos per 1.000 pacients per any (13). En els malalts tractats amb estavudina o didanosina la incidència se situa al voltant de 15 casos per 1.000 pacients per any (14).

La ribavirina, com anàleg de la guanosina, amb capacitat per inhibir la polimerasa mitocondrial, pot interaccionar especialment amb la didanosina, així com potenciar, en un grau més o menys alt, la toxicitat de la resta de medicaments antiretrovirals anàlegs als nucleòsids.

Recentment s'ha comunicat que el tractament amb interferó i ribavirina augmenta el risc de toxicitat mitocondrial en els pacients tractats amb ITAN (15). Com a mínim, s'han descrit 13 casos amb la utilització conjunta de ribavirina i, o bé estavudina o bé didanosina.

En resum, podem concloure que les interaccions entre alguns antiretrovirals i la ribavirina poden ser perilloses. És convenient evitar l'associació de la ribavirina i la didanosina pel risc potencial de pancreatitis i acidosi làctica. Així mateix, l'estavudina, per acidosi làctica, i la zidovudina, per anèmia, han d'emprar-se amb precaució quan s'administren simultàniament amb la ribavirina.

BIBLIOGRAFIA

1. Vento, S.; Garofano, T.; Renzini, C.; Casali, F.; Ferraro, T.; Concia, E. *Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-coinfected patients on antiretroviral combination therapy*. AIDS 1998; 12: 116-117.
2. Benhamou, Y.; Bochet, M.; Di Martino, V. *Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfected patients*. Hepatology 1999; 30: 1054-1058.
3. Benhamou, Y.; Di Martino, V.; Bochet, M. *Factors affecting liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus coinfected patients: Impact of proteasa inhibitors therapy*. Hepatology 2001; 34: 283-287.
4. Sulkowski, M.; Thomas, D.; Chaisson, R.; Moore, R. *Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection*. JAMA 2000; 283: 74-80.
5. Núñez, M.; Lana, R.; Mendoza, J.L.; Martín Carbonero, L.; Soriano, V. *Risk factors for severe liver toxicity following the introduction of HAART*. J Acquired Immune Defic Syndr 2001; 27:426-431.
6. Sulkowski, M.S.; Thomas, D.L.; Mehta, S.H.; Chaisson, R.E.; Moore, R.D. *Hepatotoxicity associated with nevirapine and efavirenz-containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections*. Hepatology 2002; 35: 182-189.
7. John, M.; Flexman, J.; French, M.A. *Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HCV infected patients with HIV proteasa inhibitors: An immune restoration disease?* AIDS 1998; 15: 2289-2293.

8. Uberti-Foppa, C.; De Bona, A.; Morsica, G. i cols. *Pretreatment of chronic active hepatitis C in patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy.* J Acquir Immue Defic Syndr 2003; 33: 146-152.
9. Vogt, M.W.; Hartshorn, K.L.; Furman, P.A. i cols. *Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication.* Science 1987; 235: 1376-1379.
10. Klein, M.B.; Campeol, N.; Lalonde, R.G.; Brnner, B.; Wainberg, M.A. *Didanosine, interferon-alfa and ribavirine: A highly synergistic combination with potential activity againts HIV-1 and hepatitis C virus.* AIDS 2003; 17: 1001-1008.
11. Brinkman, K.; ter Hofstede, H.J.M.; Burger, D.M.; Smeitink, J.A.M.; Koopmans, P.P. *Adverse effects of revease transcriptase inhibitors: Mitochondrial toxicity as common pathway.* AIDS 1998; 12: 1735-1744.
12. Brinkman, K. *Management of hyperlactatemia: No need for rutine lactate measurements.* AIDS 2001; 15: 795-797.
13. Falcó, V.; Rodríguez, D.; Ribera, E. i cols. *Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: Report of 12 cases and review of the literature.* Clin Infectious Diseases 2002; 34: 838-846.
14. Gerard, Y.; Maulin, I.; Yazdanpanah, Y. i cols. *Symptomatic hyperlactatemia: An emeing complication of antiretroviral therapy.* AIDS 2000; 14: 2723-2730
15. Kakuda, T.; Brinkman, K. *Mitochondrial toxic effects of ribavirin.* Lancet 2001; 357: 1803.

Tractament de la infecció pel VHC

M. Laguno, J. Mallolas i J.M. Sánchez-Tapias

Serveis d'Infeccions i d'Hepatologia, Hospital Clínic, Barcelona

PACIENTS AMB INFECCIÓ SIMPLE PEL VHC

L'hepatitis C crònica és una malaltia inflamatòria del fetge ocasionada per una infecció crònica pel VHC. El seu espectre clinicopatològic és molt ampli i inclou des de lesions inflamatòries mínimes, amb fibrosi hepàtica escassa o absent, fins a cirrosi hepàtica ben establerta, que pot complicar-se per l'aparició d'insuficiència hepatocel·lular, per manifestacions d'hipertensió portal o pel desenvolupament d'un carcinoma hepatocel·lular.

L'hepatitis C crònica presenta escassa tendència a remetre de manera espontània, però la seva capacitat de progressar fins a la instauració d'una malaltia hepàtica greu és molt variable. En molts pacients les lesions hepàtiques romanen estables durant molts anys, però en d'altres casos l'empitjorament, determinat principalment per la progressió de la fibrosi, pot esdevenir-se de manera ràpida. El consum habitual d'alcohol, l'adquisició de la infecció en l'edat madura o relativament avançada, la infecció pel VIH i, possiblement, l'obesitat important, han estat identificats com a factors associats a una progressió més ràpida de la malaltia.

Fàrmacs disponibles

Tot i que aquesta malaltia encara planteja problemes terapèutics no ben resolts, els resultats del tractament de l'hepatitis C crònica han millorat de ma-

nera substancial en els últims anys. La monoteràpia amb interferó, l'únic tractament disponible des del descobriment de l'hepatitis C, fins a finals dels anys noranta, només feia remetre la malaltia entre el 15 i el 20% dels pacients tractats. El tractament combinat amb interferó i ribavirina va fer pujar la taxa de respostes sostingudes fins al 40% dels casos tractats, aproximadament.

Més recentment, dos grans estudis multicèntrics mostren que l'administració simultània d'interferó i ribavirina resulta més eficaç si s'utilitza interferó pegilat, per la qual cosa aquesta combinació s'ha convertit en el tractament estàndard de l'hepatitis C crònica. Estudis clínics addicionals han contribuït a optimitzar el tractament de l'hepatitis C crònica utilitzant interferó pegilat.

L'administració d'interferó pegilat i ribavirina aconsegueix una resposta virològica sostinguda, com ho indica la desaparició de l'RNA del VHC al sèrum de forma mantinguda sis mesos després de la interrupció de la teràpia, en una mica més de la meitat dels pacients amb hepatitis C crònica que reben tractament. La proporció de pacients que presenten una resposta favorable és significativament superior (al voltant del 80%) en els pacients infectats pels genotips 2 o 3 del VHC, mentre que és inferior (prop del 40%) en els infectats pels genotips 1 o 4. A més, hi ha una relació inversa entre la virèmia basal i la possibilitat que el pacient presenti una resposta sostinguda. Una bona adhesió al tractament influeix favorablement en els seus resultats.

A Espanya, està autoritzada la utilització de ribavirina i de dos interferons pegilats, l' α -2b i l' α -2a, produïts i comercialitzats per dos laboratoris diferents. Les característiques fisicoquímiques d'ambdós preparats i el seu comportament farmacodinàmic són diferents. Tanmateix, no s'han realitzat estudis que comparin directament l'eficàcia i la seguretat; per tant, tenint en compte els resultats observats en assajos clínics amb l'un i l'altre, és raonable assumir que la seva utilitat clínica és similar.

Dosificació i durada del tractament

La dosificació recomanada és la següent:

1. Interferó pegilat α -2b: 1,5 μ g/kg/una vegada per setmana.
Ribavirina: 10,6 mg/kg/dia, repartits en dues preses, cada 12 hores.
2. Interferó pegilat α -2a: 180 μ g/una vegada per setmana.
Ribavirina: 1 o 1,2 g/dia, segons si el pes és inferior o superior a 75 kg, respectivament, repartits en dues preses, cada 12 hores.

La durada del tractament és de 48 setmanes, per als pacients infectats pels genotips 1 o 4, i de 24, per als infectats pels genotips 2 o 3. En cas d'utilitzar interferó pegilat α -2a, la dosi recomanada de ribavirina en pacients infectats pels genotips 2 o 3 és de 800 mg/dia.

En els pacients infectats pel genotip 1 o 4 es recomana interrompre el tractament si a les 24 setmanes l'RNA del VHC sèric és encara positiu. El tractament també es pot interrompre si la caiguda de l'RNA del VHC sèric després de 12 setmanes de tractament no és superior a $2,1 \log_{10}$ respecte al valor basal, però aquesta decisió necessita un suport analític altament fiable.

Indicacions

Les indicacions de tractament no estan establertes de manera totalment concloent. En l'última conferència de consens sobre el maneig de l'hepatitis C, impulsada pel NIH dels EUA, que va tenir lloc el juny de 2002, es va establir que tots els pacients amb evidències d'infecció crònica pel VHC i de dany hepàtic són candidats potencials a rebre tractament. El tractament està especialment indicat en els pacients amb lesions hepàtiques més avançades i risc més elevat de desenvolupar cirrosi. En els pacients amb malaltia hepàtica menys avançada, la decisió terapèutica pot basar-se en el balanç entre els possibles beneficis i els possibles inconvenients i riscos que el tractament pugui comportar, tenint sempre en compte el desig del pacient una vegada n'hagi estat informat.

En els pacients que van recaure, després d'una tanda de monoteràpia amb interferó, el retractament amb interferó i ribavirina indueix una resposta sostinguda al voltant del 60%, per la qual cosa el seu retractament sol estar indicat. En els pacients que no van respondre a la monoteràpia amb interferó, el retractament amb interferó i ribavirina és, en general, poc eficaç, tot i que alguns pacients poden presentar una resposta sostinguda al retractament. La indicació de retractament amb interferó pegilat i ribavirina, en pacients que no van respondre al tractament combinat amb interferó i ribavirina, no està establerta.

Contraindicacions

El tractament de l'hepatitis C està contraindicat en pacients amb malalties psiquiàtriques greus, o amb malalties extrahepàtiques greus o mal controla-

des, o potencialment greus, que puguin exacerbar-se amb el tractament; així com en pacients que consumeixen tòxics. No està indicat en la cirrosi hepàtica descompensada. També està contraindicat en pacients amb neutropènia o trombocitopènia marcades, i en l'embaràs.

La ribavirina està contraindicada en pacients amb insuficiència renal, malalties hemolítiques, malaltia coronària i en aquells en què una caiguda de la xifra d'hemoglobina pugui comportar un risc significatiu.

Moltes altres contraindicacions poden ser relatives i han de ser valorades de manera individualitzada.

Efectes adversos

El tractament de l'hepatitis C presenta inconvenients. Tot i que la tolerància en alguns casos és excel·lent, la majoria de pacients presenta un o diversos efectes adversos que determinen un empitjorament transitori, mentre dura el tractament, de la seva qualitat de vida. Els efectes adversos relacionats amb el tractament són molt nombrosos, entre els més freqüents cal destacar: astènia, mal de cap, febre, manifestacions pseudogripals, insomni, irritabilitat, depressió, anorèxia, nàusees, diarrea, miàlgies, artràlgies, tos, picor, diverses dermatitis, caiguda del cabell, neutropènia, trombocitopènia, anèmia i d'altres. A vegades, les molèsties produïdes pel tractament, o les que se li atribueixen, són suficientment intenses com perquè el mateix pacient decideixi interrompre'l.

Alguns efectes adversos són més greus i poden ser permanents, si bé, afortunadament, són molt poc freqüents. Entre aquests efectes s'han descrit: alteracions tiroïdals, diabetis, trastorns psiquiàtrics –inclosa l'autòlisi–, exacerbació de malalties autoimmunitàries diverses, psoriasi greu, sarcoïdosi, retinopatia, pneumonitis intersticial i d'altres.

Controls durant el tractament

El pacient que rep tractament amb interferó i ribavirina ha de ser controlat de forma estricta, ja que és necessari avaluar l'efectivitat del tractament i vigilar l'aparició d'efectes adversos, i en aquest cas tractar-los. El suport psicològic i, a vegades, l'assistència psiquiàtrica, són també importants.

Aquest control ha de realitzar-se mitjançant visites clíniques periòdiques freqüents i estudis analítics que incloguin hemogrames, proves hepàtiques i exàmens metabòlics elementals. És recomanable controlar cada 12 setmanes la virèmia VHC i la funció tiroïdal.

La procreació s'ha d'evitar durant el tractament i els sis mesos posteriors.

PACIENTS COINFECTATS PEL VHC I EL VIH

Consideracions generals

Igual que en els pacients monoïnfectats, l'objectiu primari del tractament antiviral en l'hepatitis crònica pel VHC en pacients coinfectats pel VIH ha de ser l'eradicació de la infecció pel VHC. Altres objectius secundaris poden ser millorar el control i el pronòstic de la infecció pel VIH, gràcies a la millora de la tolerància als antiretrovirals en els pacients que eradiquin la infecció pel VHC i, per altra banda, obtenir una millora histològica (reducció de la fibrosi) fins i tot en aquells pacients sense resposta virològica.

Abans d'iniciar el tractament de l'hepatopatia VHC en un pacient VIH positiu hem de tenir en compte:

1. Respecte al VIH: el pacient ha de mantenir una bona situació clínica (absència d'infeccions oportunistes actives), virològica (CV indetectable o baixa, <30.000 còpies/ml) i immunològica (CD4 >250 cèl/ml) i mantenir-se sota tractament antiretroviral estable o sense necessitat d'aquest tractament.
2. Respecte al VHC: s'han de complir els mateixos criteris d'indicació de teràpia que en pacients no coinfectats: GPT persistentment elevada, RNA del VHC positiu i alteració en la histologia hepàtica.
3. No hi poden haver contraindicacions per al tractament anti-VHC, com són l'embaràs, antecedent de malaltia psiquiàtrica greu, cirrosi hepàtica descompensada, malaltia cardíaca, diabetis *mellitus* o malaltia tiroïdal no controlades, o consum actiu de tòxics.

Aproximadament, un 50% dels pacients coinfectats pel VIH i el VHC no compliran aquests criteris. Actualment, el tractament anti-VHC en pacients coinfectats ha d'estar indicat de forma individualitzada i s'han d'analitzar els

avantatges i inconvenients d'iniciar-lo o diferir-lo. En aquest sentit, cal tenir en compte:

- Els factors associats a una bona resposta al tractament: la taxa de curació és més elevada en pacients amb genotips 2 o 3 i en pacients amb baixa virèmia de VHC (<800.000 UI/ml).
- La probabilitat més baixa de complicacions greus en pacients que no necessiten tractament antiretroviral simultàniament i en pacients sense cirrosi hepàtica.
- El risc de desenvolupar toxicitat o de presentar interaccions medicamentoses.
- La facilitat i disponibilitat del pacient per realitzar el tractament de manera adequada.
- Els pacients coinfectats, si ho comparem amb els monoïnfectats, sembla que tenen una taxa pitjor de resposta al tractament amb interferó i ribavirina, una probabilitat més elevada d'interrompre el tractament i, possiblement, de desenvolupar efectes adversos.

Els pacients coinfectats, abans d'iniciar el tractament antiviral enfront del VHC, han d'estar informats de l'objectiu del tractament, dels possibles efectes secundaris –inclosa la teratogenicitat quan qualsevol dels dos membres de la parella estigui en tractament–, i de l'estreta relació entre compliment i eficàcia del tractament.

Tractament de l'hepatitis crònica pel VHC, en pacients coinfectats pel VIH

Els primers assajos de tractament del VHC es van realitzar amb interferó alfa en monoteràpia. Es tracta d'estudis de sèries de casos amb pocs pacients duts a terme en l'època prèvia al tractament antiretroviral d'alta eficàcia. La taxa mitjana de resposta sostinguda virològica obtinguda en una metaanàlisi d'aquestes experiències se situa al voltant del 15%. Posteriorment, es va afegir la ribavirina a la teràpia amb interferó alfa. L'experiència amb aquesta combinació en els pacients coinfectats encara és escassa i limitada a estudis de sèries de casos: la seva eficàcia global se situa al voltant del 22%, segons el treballs oscil·la entre el 16 i el 40%.

Recentment s'han comunicat diversos estudis que inclouen un ampli nombre de pacients, on s'avalua la terapia combinada d'interferó alfa pegilat i ribavirina. Malgrat que existeixen diferències en el disseny i en la població que s'inclou a cada estudi, tots conclouen que la resposta és significativament més bona en els pacients tractats amb interferó pegilat i ribavirina (27-44%) que en els tractats amb interferó alfa convencional i ribavirina (12-21%).

Tenint en compte les dades exposades, actualment es recomana tractar els pacients coinfectats en els quals s'indiqui teràpia anti-VHC amb la combinació d'interferó alfa pegilat (PegIntron[®] 1,5 µg/kg/setmana o Pegasys[®] 180 µg/setmana) i ribavirina (Rebetol[®] o Copegus[®]), 800-1200 mg, segons el pes). La durada recomanada del tractament és de dotze mesos per a tots els pacients. S'ha de considerar la interrupció de la teràpia en els pacients que després de sis mesos de tractament encara presenten VHC positiu.

Atès que la cinètica de la virèmia pel VHC en resposta al tractament és diferent en pacients coinfectats, no es recomana utilitzar de manera sistemàtica els criteris de resposta intermedis (setmana 12) definits en pacients monoïnfectats per predir la resposta final. Poden tenir-se en compte, de manera individualitzada, per decidir la continuïtat o interrupció del tractament en pacients amb problemes de tolerància.

Seguiment i tolerància

Els pacients coinfectats que rebin tractament anti-VHC han de ser avaluats abans d'iniciar el tractament, cada dues setmanes en les primeres quatre setmanes de tractament, cada mes en els primers sis mesos i, com a mínim, cada dos mesos fins a finalitzar-ne el tractament.

En les visites de seguiment és important realitzar una anamnesi orientada a l'aparició d'efectes adversos, així com una analítica completa per descartar problemes hematològics o bioquímics. Es recomana determinar-hi el recompte de limfòcits CD4, la virèmia pel VIH i la virèmia pel VHC, després d'un mes de tractament, i cada tres mesos, durant la resta del tractament.

L'aparició d'efectes secundaris en pacients coinfectats tractats amb interferó alfa i ribavirina és molt freqüent. La majoria d'aquests efectes són de fàcil maneig clínic, tot i que hem de tenir present que entre el 14 i el 21%

dels pacients presenten efectes greus que condueixen a la interrupció del tractament.

En general, l'espectre d'efectes adversos descrits és similar al dels pacients monoïnfectats amb el mateix tractament. Tanmateix, hi ha alguns efectes secundaris que podrien potenciar-se amb el tractament antiretroviral. Exemples d'això són l'existència d'una toxicitat més elevada en el sistema nerviós central per l'interferó o una incidència més elevada d'anèmia per la ribavirina. És freqüent observar la presència de limfocitopènia, amb descens significatiu del valor absolut de limfòcits CD4, encara que el valor relatiu es manté.

Un efecte advers important, no comunicat fins ara durant el tractament dels pacients monoïnfectats pel VHC, és l'aparició d'acidosis làctica o pancreatitis. La seva incidència és baixa, però presenta una taxa de mortalitat alta. La ribavirina és un anàleg dels nucleòsids que pot tenir un efecte inhibitori sobre la gammapolimerasa mitocondrial, així com potenciar l'acció intracel·lular del ddl, la qual cosa donaria lloc a l'aparició d'aquesta clínica. Aquestes troballes han fet que l'FDA recomani evitar l'ús de ddl i RBV de manera concomitant.

Hi ha diversos punts pendents de resposta sobre el tractament del VHC en els pacients coinfectats. Són necessaris estudis que en defineixin millor l'eficàcia, la seguretat i les pautes més efectives. Cal investigar si la dosi i els temps de tractament òptims dels fàrmacs anti-VHC han de ser iguals que en els pacients monoïnfectats i si és possible predir la resposta final, mitjançant l'evolució de la virèmia pel VHC, després de l'inici del tractament. Cal definir si l'eficàcia i tolerància del tractament són millors quan es tracta seqüencialment la infecció pel VHC i la infecció pel VIH o quan es tracten simultàniament. I, finalment, cal investigar l'eficàcia i tolerància en pacients coinfectats amb menys de 200 limfòcits CD4+ i en pacients amb cirrosi hepàtica compensada.

BIBLIOGRAFIA

- Manns, M.P.; McHutchison, J.G.; Gordon, S.C. i cols. *Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomized trial*. Lancet 2001; 358: 958-965.

- Fried, M.W.; Shiffman, M.; Reddy, R. i cols. *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med 2002; 347: 975-982.
- Anònim. *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002*. Hepatology 2002; 36(Suppl. 1): S3-S20.
- Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH: Amela, C.; del Amo, J.; Bruguera, M.; Castilla, J. i cols. *Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS*. www.gesida.com
- Soriano, V.; Miró, J.M.; García-Samaniego, J. i cols. *Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: Updated Spanish recommendations*. J Viral Hepat 2004; 11: 2-17.
- Torriani, F.J.; Rodríguez-Torres, M.; Rockstroh, J.K. i cols. APRICOT Study Group. *Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients*. N Engl J Med 2004; 351(5): 438-450.
- Chung, R.T.; Andersen, J.; Volberding, P. i cols. AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. *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(5): 451-459.
- Perrone, C.; Carrat, F.; Bani-Sadr, F. i cols. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. San Francisco, UA, 8-11 February 2004; abstract 117LB.
- Laguno, M.; Murillas, J.; Blanco, J.L. i cols. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients*. AIDS 2004; 18(13): 27-36.

Nous fàrmacs per al tractament de l'hepatitis C en pacients coinfectats

E. Ribera¹ i V. Vargas²

¹Servei de Malalties Infeccioses, ²Servei d'Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

INTRODUCCIÓ

La cirrosi hepàtica pel VHC és actualment una de les principals causes de mortalitat i morbiditat dels pacients amb infecció pel VIH. El tractament d'elecció de l'hepatopatia crònica pel VHC consisteix en la combinació d'interferó pegilat i ribavirina. En els pacients coinfectats pel VIH l'eficàcia a llarg termini d'aquest tractament és inferior al 50% i la tolerància és dolenta, amb importants efectes adversos. Per tant, és fonamental el desenvolupament de nous fàrmacs potents i ben tolerats que millorin el tractament d'aquesta malaltia.

En els darrers anys, s'han realitzat grans esforços en investigació per elucidar l'estructura del VHC i dissenyar nous fàrmacs que actuïn enfront de dianes específiques d'aquest virus. La majoria d'estudis es troben en fases preclíniques o en fases clíniques inicials i no és previsible que puguem disposar de nous fàrmacs fins d'aquí a uns anys (1).

NOVES DIANES PER AL TRACTAMENT DEL VHC

La similitud entre els genomes del VHC i del VIH, constituïts per RNA, ha permès utilitzar amb el VHC la mateixa metodologia que es va emprar amb el

VIH. Per a la replicació del VHC, a partir del genoma es produeix RNA misatger que codificarà la síntesi d'una poliproteïna que haurà de ser fragmentada per proteases. Els enzims (NS2-3 i NS3-4 proteases, NS3 helicasa i NS5B RNA polimerasa) i altres molècules claus del VHC són susceptibles de ser inhibits farmacològicament i poden ser dianes de nous fàrmacs específics enfront del VHC.

INHIBIDORS DE LA PROTEASA

L'NS3 serinproteasa és una proteasa del VHC necessària per a la maduració del virus en fragmentar la poliproteïna en proteïnes funcionals. S'estan desenvolupant diversos inhibidors específics d'aquesta proteasa. El que es troba en una fase més avançada és el BILN 2061. És un inhibidor específic d'aquesta proteasa del VHC, inactiu enfront del VIH, i pot administrar-se per via oral (2). Un estudi farmacocinètic en individus sans aconsella la dosi de 200 mg dues vegades al dia, amb una tolerància excel·lent (3). Administrat a animals en dosis molt elevades s'ha observat cardiotoxicitat (4).

S'han realitzat dos estudis de fase I en pacients amb infecció pel VHC (5, 6) i s'ha demostrat una reducció de la càrrega viral superior a 1 o 2 log en tots els pacients amb dosis de 200 o de 500 mg, dues vegades al dia. No s'han observat diferències en la resposta virològica entre els pacients que mai no havien rebut tractament i els que havien fracassat amb un tractament amb interferó. La tolerància va ser-hi bona. Actualment, s'estan realitzant estudis de fase II. Una limitació potencial dels inhibidors de la proteasa del VHC és la seva especificitat, que pot condicionar l'eficàcia en diferents genotips del virus (7, 8). Una altra limitació és la possible selecció de mutants resistents del VHC (9, 10).

VX-950 és un altre inhibidor de la proteasa del VHC que s'ha mostrat molt potent en estudis preclínic i que té un perfil de resistències diferent al de BILN 2061 (11).

INHIBIDORS DE L'HELICASA

L'NS3 helicasa és un enzim necessari per desenvolupar l'RNA genòmic del VHC durant la replicació del virus. S'han descrit diverses molècules capaces

d'inhibir in vitro aquest enzim; tanmateix la seva possible utilització clínica encara és molt llunyana (12).

INHIBIDORS DE LA POLIMERASA

L'RNA polimerasa RNA dependent (NS5B RdRp) és un enzim que catalitza la síntesi d'RNA durant la replicació del VHC. S'han identificat diferents molècules (anàlegs dels nucleòsids, no anàlegs dels nucleòsids) capaces d'inhibir aquesta polimerasa (13). Algunes d'aquestes molècules poden administrar-se per via oral i ja s'han iniciat assajos clínics, encara que en fases inicials. JTK-003 (fase II) i JTK-109 (fase I) són inhibidors no nucleòsids de l'NS5B RdRp. NM283 (fases I/II) és un anàleg nucleòsid de l'enzim. Els resultats són esperançadors, però molt inicials encara.

TERÀPIES AMB ÀCIDS NUCLEÏCS: OLIGONUCLEÒTIDS ANTISENTIT, RIBOZIMS I RNA D'INTERFERÈNCIA

El genoma del VHC conté nombroses seqüències d'àcids nucleics que no són presents en el genoma humà i que poden desenvolupar un paper important per iniciar els primers passos de la replicació del virus. S'han identificat alguns oligonucleòtids que són complementaris d'aquestes regions del genoma del VHC i que poden interferir en aquestes funcions (fàrmacs antisentit). ISIS 14803 és un oligonucleòtid complementari de la regió IRES que impedeix l'inici de la transcripció del genoma víric. En dos estudis clínics amb monoteràpia, s'han observat reduccions notables de la càrrega viral (14, 15). Alguns pacients han presentat marcades elevacions transitòries de transaminases.

Els ribozims són molècules catalítiques que trenquen seqüències específiques de l'RNA. Contenen un nucli catalític, flanquejat per dos braços amb seqüències de nucleòtids complementàries de l'RNA diana. S'han realitzat estudis preclínic i assajos clínics inicials amb alguns ribozims de primera generació (heptazima) amb una eficàcia discreta i s'estan investigant en fases preclíniques noves molècules més eficaces (16).

Un tercer mecanisme per inhibir la replicació del VHC basat en la utilització d'àcids nucleics el proporcionen els denominats RNA d'interferència.

Són molècules d'RNA que alteren l'expressió de gens del virus. S'estan avaluant en fases preclíniques diverses molècules amb activitat enfront del VHC (17).

CONCLUSIÓ

Les perspectives del tractament de la infecció pel VHC a llarg termini són positives. Hi ha nombroses molècules actives enfront del VHC amb diferents mecanismes d'acció, algunes de les quals ja estan en fase clínica de desenvolupament. Lògicament, només unes quantes superaran el desenvolupament clínic necessari per ser aprovades per les autoritats sanitàries i incorporar-se en la pràctica clínica habitual per millorar les possibilitats de curació dels pacients amb infecció pel VHC.

BIBLIOGRAFIA

1. Pawlotsky, J.M.; McHutchison, J.G. *Hepatitis C. Development of new drugs and clinical trials: Promises and pitfalls*. Hepatology 2004; 39: 554-567.
2. Lamarre, D.; Anderson, P.C.; Bailey, M. i cols. *An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus*. Nature 2003; 426: 186-189.
3. Narjes, H.; Yong, C.L.; Stahle, H.; Steinmann, G. *Tolerability and pharmacokinetics of BILN 2061: A novel serine protease HCV inhibitor after oral single doses of 5 mg to 2400 mg in healthy male subjects*. Hepatology 2002; 36: abstract 800.
4. News releases. Boehringer Ingelheim 2003; october 28.
5. Hinrichsen, H.; Benhamou, Y.; Reiser, M. i cols. *First report on the antiviral efficacy of BILN 2061, a novel oral HCV serine protease inhibitor, in patients with chronic hepatitis C, genotype 1*. Hepatology 2002; 36: abstract 866.
6. Benhamou, Y.; Hinrichsen, H.; Sentjens, R. i cols. *Safety, tolerability and antiviral effect of BILN 206, a novel HCV serine protease inhibitor, after oral treatment over 2 days in patients with chronic hepatitis C, genotype 1, with advanced liver fibrosis*. Hepatology 2002; 36: abstract 563.
7. Reiser, M.; Hinrichsen, H.; Benhamou, Y. i cols. *Antiviral effect of BILN 2061, a novel HCV serine protease inhibitor, after oral treatment over 2 days in patients with chronic hepatitis C, non genotype 1*. Hepatology 2003; 38: abstract 136.
8. Thibeault, D.; Bousquet, C.; Gingras, R. i cols. *Sensitivity of NS3 serine protease from hepatitis C virus genotypes 2 and 3 to the inhibitor BILN 2016*. J Virol 2004; 78: 7352-7359.

9. Trozzi, C.; Bartholomew, L.; Ceccacci, A. i cols. *In vitro selection and characterization of hepatitis C virus serine protease variants resistant to an active-site peptide inhibitor*. J Virol 2003; 77: 3669-3679.
10. Lu, L.; Pilot-Matias, T.J.; Stewart, K.D. i cols. *Mutations conferring resistance to a potent hepatitis C virus serine protease inhibitor in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2260-2266.
11. Lin, C.; Lin, K.; Luong, Y.P. i cols. *In vitro resistance studies of hepatitis C virus serine protease inhibitors, VX-950 and BILN 2061: Structural analysis indicates different resistance mechanisms*. J Biol Chem 2004; 279: 17508-17514.
12. De Francesco, R.; Rice, C.M. *New therapies on the horizon for hepatitis C: Are we close?* Clin Liver Dis 2003; 7: 211-242.
13. Walker, M.P.; Hong, Z. *HCV RNA-dependent RNA polymerase as a target for antiviral development*. Curr Opin Pharmacol 2002; 2: 534-540.
14. McHutchison, J.G.; Pockros, P.J.; Patel, K. i cols. *A phase 1b dose escalation trial of ISIS 14803, an antisense inhibitor of HCV, in patients with chronic HCV: Final report*. Hepatology 2002; 36: abstract 303A.
15. Gordon, S.C.; Bacon, B.R.; Jacobson, I.M. i cols. *A phase II, 12-week study of ISIS 14803, an antisense inhibitor of HCV for the treatment of chronic hepatitis C*. Hepatology 2002; 36: abstract 362A.
16. Macejak, D.G.; Jensen, K.L.; Pavco, P.A. i cols. *Enhanced antiviral effect in cell culture of type 1 interferon and ribozymes targeting HCV RNA*. J Viral Hepat 2001; 8: 400-405.
17. Hannon, G.J. *RNA interference*. Nature 2002; 418: 244-251.

Maneig dels pacients VIH positius policoïnfectats (VHC-VHB)

M. Laguno, J. Mallolas i J.M. Sánchez-Tapias

Serveis d'Infeccions i d'Hepatologia, Hospital Clínic, Barcelona

Fins ara no hi ha cap estudi publicat el plantejament del qual tingui com a objectiu avaluar alguna estratègia encaminada al tractament de la infecció crònica de més d'un virus hepatotrópic en pacients VIH positius. Només hi ha algunes comunicacions puntuals i quasi anecdòtiques de casos en què la presència del virus B acostuma a actuar com un factor de mal pronòstic, pel que fa a la resposta als tractaments del virus C.

El maneig dels pacients infectats pel VHB i el virus de l'hepatitis C inclou inicialment el tractament del virus B de manera similar al que ha estat exposat al capítol *Tractament de la infecció pel VHB*. Entre els antiretrovirals, tindrà especial importància l'ús dels que tenen capacitat antihepatitis B, com la lamivudina, l'emtricitabina o el tenofovir. D'altra banda, en aquests pacients policoïnfectats (VIH, VHC i VHB) l'estàndard de tractament actual del virus C amb interferó pegilat i ribavirina acostuma a estar contraindicat per la baixa taxa de resposta que presenten.

Trasplantament hepàtic en pacients amb infecció pel VIH*

J.M. Miró¹ i A. Rimola²

¹Servei de Malalties Infeccioses, ²Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic – IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona

Fins fa uns anys, la infecció pel VIH era una contraindicació absoluta per a la realització de qualsevol tipus de trasplantament. El pronòstic vital d'aquests pacients i el temor que la immunosupressió associada al trasplantament pogués accelerar la progressió vers la sida o incrementar el risc d'infeccions oportunistes feien desestimar aquesta mesura (1). A partir de l'any 1996, després de la introducció del TARGA, la situació dels pacients amb infecció pel VIH ha canviat radicalment, ja que ha disminuït de forma dràstica la morbiditat per processos oportunistes i la mortalitat global dels pacients amb sida (2, 3). Aquest fet ha condicionat que hi hagi temps suficient perquè processos crònics, com l'hepatopatia pel VHB i pel VHC, evolucionin vers una situació de fallida terminal, que només pugui abordar-se amb un trasplantament hepàtic.

Al nostre país, el problema de la coinfecció pel VIH, el VHB i el VHC és de gran magnitud. Actualment, s'estima que a Espanya hi ha entre 60.000 i 80.000 persones coinfectades pel VIH i el VHC, i entre 5.000 i 10.000 per-

*Data de redacció: maig de 2004.

sones coinfectades pel VIH i el VHB. Aproximadament, entre el 5 i el 7% dels pacients espanyols VIH positius estan coinfectats pel VHB i entre el 45 i el 50% ho està pel VHC (4, 5). A més, en aquests pacients, actualment, la malaltia hepàtica terminal s'ha convertit en una de les primeres causes d'ingrés hospitalari i en la primera causa de mort (6-11). Aquest problema pot ser especialment greu amb el VHC, ja que la progressió de l'hepatopatia està accelerada en el pacient VIH positiu (12) i les taxes de resposta al tractament de la infecció pel VHC amb interferó i ribavirina són inferiors a les dels pacients sense infecció pel VIH (13-17).

La millora espectacular del pronòstic dels pacients VIH positius després de la introducció del TARGA ha motivat que torni a plantejar-se la indicació de trasplantament en aquests pacients, de tal manera que actualment la infecció pel VIH ha deixat de ser una contraindicació formal per al trasplantament (18). En els últims anys, afortunadament, estem assistint a un canvi d'actitud davant del problema, a mesura que es coneix l'evolució actual de la infecció pel VIH i es guanya experiència en el trasplantament d'òrgans en aquesta població (19-23). Diferents grups estan treballant per conèixer la necessitat real de trasplantament hepàtic en aquests pacients i per homogeneïtzar criteris i actuacions que permetin optimitzar aquesta nova estratègia terapèutica (24-25).

EXPERIÈNCIA EN EL TRASPLANTAMENT D'ÒRGANS EN EL PACIENT INFECTAT PEL VIH EN L'ERA DEL TARGA

Diversos grups americans i europeus van efectuar trasplantaments hepàtics en pacients infectats pel VIH a la dècada dels vuitanta i noranta (26-31). No poden extreure's conclusions vàlides d'aquests estudis en l'era prèvia al TARGA per diferents raons: molts pacients es van infectar pel VIH com a conseqüència del trasplantament hepàtic; no hi havia fàrmacs antiretrovirals o el tractament que van rebre era subòptim (monoteràpia amb zidovudina), i no hi havia informació virològica ni immunològica del VIH. La mortalitat dels pacients trasplantats amb infecció pel VIH va ser més elevada que la dels pacients no infectats, en gran part a causa de la progressió de la infecció pel VIH vers la sida, encara que alguns pacients van sobreviure força temps. A més, en els últims anys han millorat els tractaments immunosupressors i el maneig del pacient trasplantat, per la qual cosa no podem extrapolar l'expe-

riència d'aquesta època prèvia al TARGA a l'actual, ja que amb els nous fàrmacs antiretrovirals podem aconseguir un excel·lent control clínic, immunològic i virològic de la infecció pel VIH. Tanmateix, malgrat aquesta millora en les expectatives de vida dels pacients infectats pel VIH, encara no hi ha una gran experiència clínica en el trasplantament hepàtic en l'era TARGA. S'han publicat casos aïllats o petites sèries de casos (21, 32-38) procedents d'hospitals nord-americans i europeus amb bons resultats a curt termini. Tot i que no hi havia un protocol comú d'actuació, els criteris de selecció dependents del VIH van ser força similars.

Ragni i el seu equip (39) han publicat recentment l'experiència de cinc hospitals americans i europeus. Presenten l'evolució de 24 trasplantaments hepàtics en pacients VIH positius realitzats entre 1997 i 2001, alguns dels quals prèviament comunicats. La mortalitat global és del 25%, després d'una mitjana de seguiment de 15 mesos (1-49 mesos). Tampoc no s'ha trobat diferències al cap de tres anys amb els pacients VIH negatius (Taula 1). Els factors predictius de mala evolució en aquesta sèrie han estat la impossibilitat d'administrar TARGA després del trasplantament per intolerància o toxicitat, la manca de control de la infecció pel VIH després del trasplantament (no aconseguir una xifra de limfòcits CD4+ >200 cèl·lules/mm³ ni una càrrega viral indetectable) i la coinfecció pel VHC ($p < 0,05$ en tots els casos). No obstant això, la supervivència de pacients trasplantats per hepatopaties pel VHC i coinfecció pel VIH no va ser diferent de la dels pacients trasplantats per hepatopaties pel VHC sense coinfecció pel VIH. No van influir sobre la supervivència el tipus de tractament antiretroviral ni el tipus de tractament

Taula 1. Supervivència al cap de tres anys dels pacients infectats i no infectats pel VIH amb un trasplantament hepàtic

Supervivència anual	TH en pacients VIH+ (n = 24)	TH en pacients VIH- (UNOS) (n= 5.225)	p
1 any	87%	87%	NS
2 anys	73%	82%	NS
3 anys	73%	79%	NS

TH: trasplantament hepàtic; UNOS: United Network for Organ Sharing; NS: no significatiu.

enfront del rebuig, ni la xifra de limfòcits CD4+, ni la càrrega viral del VIH, abans del trasplantament.

M. Roland (40) està coordinant un estudi prospectiu de trasplantament d'òrgan sòlid en pacients VIH positius als EUA. A la Conferència Mundial de la Sida (Barcelona, 2002) es va presentar l'evolució de 53 trasplantaments en VIH positius realitzats en 13 hospitals americans (alguns ja comunicats en sèries prèvies). Els pacients es van analitzar segons si complien o no els següents criteris relatius al VIH, per ser candidats a un trasplantament:

- No tenir història d'infeccions oportunistes.
- Tenir una xifra de limfòcits CD4+ >200 cèl·lules/mm³ per al trasplantament renal i >100 cèl·lules/mm³ per al trasplantament hepàtic.
- Tenir la càrrega viral VIH indetectable, per a trasplantaments renals, i amb possibilitat de supressió posttrasplantament, per a l'hepàtic.

Van complir els criteris 45 pacients (26 trasplantats renals i 19 d'hepàtics). La mitjana de seguiment va ser de 314 dies. Entre els 19 trasplantaments hepàtics que complien els criteris de control VIH preestablerts, va haver-hi quatre morts (un per recurrència del VHC, un per rebuig després de deixar l'inhibidor de la proteasa, un per pancreatitis postoperatòria i un per trombosi de si cavernós per *Rhizopus*). La supervivència global de l'empelt i dels pacients al cap d'un any del trasplantament va ser del 83% en els trasplantaments renals i del 92% en els hepàtics. Aquestes xifres són similars a les presentades en pacients VIH negatius i obtingudes a la base de dades UNOS (40).

Actualment, el *National Institute of Health* (NIH) està patrocinant un estudi multicèntric i prospectiu amb 150 trasplantaments renals i 125 trasplantaments hepàtics en pacients VIH positius sota un protocol comú. L'objectiu és poder definir l'evolució d'aquests trasplantaments en pacients VIH positius i comparar-ne la supervivència i la de l'empelt amb la de pacients VIH negatius (41).

Com a conclusions de l'experiència en trasplantaments d'òrgan sòlid en pacients VIH positius en l'era TARGA, podríem dir que:

- La supervivència a termini curt i mitjà és similar a la dels pacients VIH negatius.

- El trasplantament no s'associa a una progressió més ràpida del VIH. La combinació de fàrmacs antiretrovirals aconsegueix un bon control clínic, immunològic i biològic del VIH.
- Les interaccions farmacològiques entre antiretrovirals i fàrmacs immunosupressors són controlables mitjançant un monitoratge estricte.
- Els trasplantats pel VHB tenen millor pronòstic, ja que el problema de la reinfecció és molt menys habitual, gràcies a la resposta al tractament amb gammaglobulina específica i amb lamivudina, amb o sense tenofovir o adefovir.
- La mortalitat en pacients trasplantats pel VHC és causada fonamentalment per la reinfecció per aquest virus i per la seva ràpida progressió a formes d'hepatitis colestàtiques. Queda per determinar si la freqüència d'aquest esdeveniment, també present en pacients no infectats pel VIH, és més elevat en pacients VIH positius. Encara no hi ha experiència suficient sobre el tractament amb interferó pegilat i ribavirina en aquests pacients, ni conclusions sobre si els seus percentatges de resposta a la teràpia seran també més baixos que els dels pacients VIH negatius, tal com passa en els pacients VIH no trasplantats.

EXPERIÈNCIA EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC A ESPANYA

Fins avui, només s'ha publicat el primer cas de trasplantament hepàtic realitzat a Espanya, al gener de 2002 (42). L'experiència global en trasplantament hepàtic ha estat comunicada recentment (43). Fins al moment d'escriure aquest capítol, s'han realitzat 21 trasplantaments hepàtics en els anys 2002 i 2004, en sis centres hospitalaris. La causa del trasplantament ha estat, en el 95% dels casos, la malaltia hepàtica terminal pel VHC. En el 90%, el tipus d'empelt ha estat de cadàver i en el 10% (dos pacients) de donant viu. La mitjana de seguiment ha estat de vuit mesos (1-24). Fins aquest moment, hi ha dos pacients morts (un, per complicacions en el període postoperatori tardà, i l'altre, mort un any després del trasplantament, per recurrència del VHC). Les principals característiques d'aquests pacients s'exposen a la Taula 2.

Taula 2. Característiques dels 21 trasplantaments hepàtics realitzats a Espanya entre els anys 2002 i 2004 (43)

Homes n (%)	13 (62%)
Edat (mitjana, anys)	39
Etiologia de la cirrosi n (%)	
VHC	17 (82%)
VHB	2 (9%)
VHC+VHB	2 (9%)
Drogoaddicció prèvia n (%)	16 (76%)
CD4 (cèlul·les/mm ³) mitjana, extrems	247 (110-589)
CV VIH <200 còpies/ml n (%)	20 (95%)
Tipus d'empelt n (%)	
Cadàver	19 (91%)
Donant viu	2 (9%)
Mortalitat n (%)	2 (9%)
Temps de seguiment (mitjana, mesos)	8 (1-24)

CRITERIS PER A LA INCLUSIÓ A LA LLISTA DE TRASPLANTAMENT HEPÀTIC EN PACIENTS AMB INFECCIÓ PEL VIH

A Catalunya, l'Organització Catalana de Trasplantament (OCATT) i el Programa de Prevenció i Assistència de la Sida del Departament de Salut van aprovar, l'any 2001, uns criteris per al trasplantament hepàtic en pacients infectats pel VIH. A Espanya, l'Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en col·laboració amb el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) i el Grupo de Estudio del Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) van consensuar, el mes de febrer de 2003, els criteris que s'indiquen a continuació (Taula 3), pendents d'aprovació i publicació definitiva.

Críteris relacionats amb la patologia hepàtica que motiva el trasplantament

Es seguiran els mateixos criteris emprats en pacients VIH negatius.

Taula 3. Criteris de trasplantament hepàtic dependents de la infecció pel VIH (OCATT)¹

- A. Pacients infectats pel VIH sense criteris de TARGA
 - Tenir la xifra de limfòcits CD4 >350 cèl·lules/mm³
- B. Pacients infectats pel VIH amb criteris de TARGA
 - No haver tingut sida (llevat de tuberculosi o candidosi)
 - Tenir una xifra de limfòcits CD4 >200 cèl·lules/mm³ o >100 cèl·lules/mm³ si el percentatge és >20%
 - Tenir una càrrega viral plasmàtica (RNA HIV-1) en el moment del trasplantament <200 còpies/ml o tenir opcions vàlides de TARGA en el període posttrasplantament.
- C. Criteris generals i en relació amb la conducta de risc
 - Fer almenys dos anys que no consumeix drogues
 - No haver consumit alcohol durant almenys sis mesos
 - Tenir una avaluació psicològica/psiquiàtrica favorable
 - Comprendre la tècnica i les obligacions que el trasplantament d'òrgan sòlid comporta
 - Tenir suport familiar i social
 - En dones, no estar embarassada

¹Si un pacient inclòs a la llista deixa de complir els criteris que es descriuen en aquesta taula se l'exclourà temporalment i se l'inclourà una altra vegada quan els compleixi.

Criteris relacionats amb la infecció pel VIH

Criteris clínics

El pacient no ha d'haver patit prèviament malalties definidores de sida, ja que podria haver-hi un risc més elevat de reactivació d'aquestes malalties. Es consideren excepcions: la candidosi esofàgica i la tuberculosi. La candidosi esofàgica perquè pot donar-se amb immunosupressió no excessivament greu i, a vegades, aquesta immunodepressió pot esdevenir-se per l'ús simultani d'antibiòtics. A més, és una malaltia sense risc vital i de fàcil control en cas de recurrència. I la tuberculosi perquè, a Espanya, té una prevalença elevada i, a vegades, apareix sense immunosupressió important. A més, si els pacients n'han estat tractats correctament, només hi ha recurrència excepcionalment.

És qüestionable excloure del trasplantament hepàtic els pacients amb demència per infecció del VIH, ja que amb l'ús de TARGA i la recuperació secundària del sistema immunitari es controla en la majoria dels casos i té molt bon pronòstic, pel que fa a supervivència. De la mateixa manera, també hi ha autors partidaris de retirar com a criteris d'exclusió totes aquelles infeccions oportunistes que es puguin prevenir eficaçment amb profilaxi i que tinguin un bon pronòstic amb tractament adequat (25, 41).

Criteris immunològics

En aquest punt s'han fixat diferents xifres mínimes de limfòcits CD4+, segons es tracti d'un trasplantament hepàtic o de la resta de trasplantaments d'òrgan sòlid, pel fet que els pacients amb hepatopatia crònica terminal freqüentment tenen limfopènia per hipersplenisme. Això condiona que el nombre absolut de CD4+ d'aquests pacients sigui més baix, malgrat que poden tenir percentatges alts i bon control virològic del VIH. Per aquest motiu, s'ha acordat que la xifra de limfòcits CD4+ ha de ser >200 cèl·lules/mm³ per a qualsevol trasplantament. En el trasplantament hepàtic es poden incloure pacients amb una xifra absoluta >100 cèl·lules/mm³, si el percentatge de limfòcits CD4 és superior al 20%.

Aquests punts de tall són raonables si considerem que la gran majoria d'infeccions oportunistes apareixen en els pacients VIH positius, quan la xifra de limfòcits CD4+ està per sota de 200 cèl·lules/mm³ (44). A més, l'experiència ha demostrat que els pacients VIH positius sotmesos a trasplantament hepàtic, amb una xifra de limfòcits CD4+ entre 100 i 200 cèl·lules/mm³ no han tingut un risc més alt d'infeccions oportunistes en el període posttrasplantament (39, 45). En els pacients VIH negatius també s'ha comprovat que el risc d'infeccions oportunistes només augmenta en els pacients amb una xifra de limfòcits CD4+ <100 cèl·lules/mm³ (46) i que la xifra de CD4 no influeix en les taxes de rebuig ni de supervivència (47).

És controvertit considerar el nadir de la xifra de limfòcits CD4+ com a criteri d'exclusió d'un pacient candidat a trasplantament. En general, s'accepta que si el pacient ha aconseguit remuntar un nadir baix en el context del TARGA, i aquesta resposta és duradora, no hi ha risc de desenvolupar noves infeccions oportunistes.

En els pacients que no tenen indicació de TARGA perquè tenen una xifra de limfòcits CD4+ >350 cèl·lules/mm³, se sol començar aquest tractament

quan els limfòcits CD4+ baixen per sota d'aquesta xifra. Es desconeix si pot ser beneficiós començar el TARGA en el període posttrasplantament, tot i que el pacient encara no compleixi els criteris per iniciar-lo.

Criteris virològics

Idealment, la càrrega viral del VIH ha de ser indetectable. Això acostuma a ser difícil d'aconseguir en els pacients que necessiten un trasplantament d'òrgan, ja que freqüentment tenen intolerància o toxicitat relacionada amb els fàrmacs antiretrovirals. Per això s'admet que és suficient que el pacient tingui opcions terapèutiques disponibles per ser utilitzades després del trasplantament. Una prova de sensibilitat als antiretrovirals (test genotípic o fenotípic de resistències), juntament amb la història dels fàrmacs rebuts prèviament pel pacient, pot ser de molta utilitat.

Criteris psiquiàtrics

Per ser inclosos en una llista d'espera de trasplantament, els pacients han de tenir una valoració psiquiàtrica favorable. Es valorarà la capacitat del pacient per entendre i complir les recomanacions que se li donin, així com la situació pretrasplantament de qualsevol patologia psiquiàtrica que pugui tenir. Molts pacients VIH positius candidats a trasplantament tindran l'antecedent del consum de drogues per via intravenosa, que en si mateix indica un alt risc d'alteracions psiquiàtriques prèvies o actuals. Per tant, la indicació de valoració psiquiàtrica és encara més pertinent que en pacients no infectats pel VIH. Un antecedent de malaltia psiquiàtrica compensada no hauria de contraindicar el trasplantament, almenys de manera absoluta.

Se n'exclouran tots els pacients amb consum actiu de drogues. La majoria dels autors recomanen un període lliure de consum de dos anys per heroïna i cocaïna, i de sis mesos d'absència d'addicció per altres drogues (cànnabis, benzodiazepines, drogues de disseny i alcohol) (48, 49). En el cas de l'alcohol, la taxa més alta de recaigudes en el consum es produeix en els sis primers mesos i, a més, aquest temps lliure de consum ens pot permetre veure si la funció hepàtica millora en el cas de pacients alcohòlics candidats a trasplantament hepàtic. En el cas de l'heroïna i la cocaïna, dos anys és el període mínim per identificar aquells pacients preparats per aconseguir l'abandonament definitiu del consum de drogues. Els pacients que estiguin in-

clusos en programes de manteniment de metadona de forma estable no han de ser exclosos per a trasplantament.

Críteris socials

Els pacients han de tenir un grau adequat d'estabilitat social i de suport familiar. Els pacients VIH positius pateixen freqüentment problemes de marginalitat i d'abandonament familiar, la qual cosa fa inviable el seguiment de les atencions mínimes necessàries en el posttrasplantament. En aquest sentit ha de ser prioritari solucionar aquesta situació, fonamentalment a través d'institucions, i quan s'aconsegueixi una estabilitat social acceptable, reavaluar la situació.

CONSIDERACIONS ESPECIALS DEL TRASPLANTAMENT D'ÒRGAN SÒLID EN EL PACIENT INFECTAT PEL VIH

Per tot el que s'ha dit en l'apartat anterior i pel que es comentarà a continuació, és molt important que aquells centres que vulguin efectuar el trasplantament hepàtic en aquests pacients creïn un equip multidisciplinari que estigui permanentment en contacte i que els avalui periòdicament. En aquest equip hi haurien d'estar inclosos dos representants de l'equip de trasplantament hepàtic (hepatòleg i cirurgia), un especialista en malalties infeccioses en pacients trasplantats i en VIH/sida, un psicòleg/psiquiatre, un expert en alcohol i drogodependències, i un treballador social.

Període pretrasplantament

Tractament antiretroviral

El pacient que està en una situació de malaltia terminal i que ha de ser trasplantat té, freqüentment, moltes dificultats per seguir correctament la teràpia antiretroviral. Aquest problema és habitual en pacients amb hepatopatia crònica descompensada, en els quals és freqüent l'abandonament del TARGA a causa de les complicacions hepàtiques que tenen, o per l'hepatotoxicitat secundària al tractament antiretroviral (9). Això condiona que la infecció pel VIH es controli pitjor, amb el consegüent deteriorament de la funció immunològica i risc d'infeccions oportunistes. Les complicacions

associades a la malaltia terminal d'un òrgan impliquen, sovint, interrupcions del tractament que poden afavorir l'aparició de resistències. Per això, en pacients en els quals no s'aconsegueix una càrrega viral del VIH indetectable, malgrat el TARGA, és aconsellable la realització de proves de resistència als antiretrovirals per assegurar-nos que hi ha opcions vàlides en el període posttrasplantament.

Mortalitat en llista d'espera

La mortalitat en les llistes d'espera és especialment preocupant en el cas del trasplantament hepàtic. Estem assistint a un augment progressiu del temps mitjà de permanència a la llista i, per tant, a l'increment de la mortalitat durant aquest període, ja que no hi ha la possibilitat de suport artificial. En el pacient VIH positiu el problema s'agreuja, atès que quan l'hepatopatia es descompensa, la supervivència és molt més baixa que en el pacient VIH negatiu (50, 51). En un estudi realitzat per Miró i cols., els pacients VIH positius amb una malaltia hepàtica terminal tenen una supervivència mitjana de 22 mesos. En els pacients en un estadi de Child-Pugh avançat (B o C) o amb <200 limfòcits CD4+ totals, la supervivència es va reduir a set mesos. Si coincidien ambdós factors, la supervivència es limitava a quatre mesos (50). Un altre estudi similar (51) va trobar una supervivència més baixa (inferior a nou mesos) en els pacients VIH positius després del primer episodi de descompensació hepàtica. En aquest treball, la supervivència va ser similar quan es van comparar el període previ al TARGA i el del TARGA. Altres grups espanyols han comunicat recentment dades similars (52, 53).

Aspectes ètics

El trasplantament d'òrgans en els pacients VIH positius planteja encara problemes ètics no resolts en la seva totalitat (54). Els òrgans són escassos i la demanda augmenta a mesura que es van ampliant les indicacions. Això ha fet plantejar qüestions sobre qui ha de rebre l'òrgan, si el que més el necessita o el que té més probabilitats d'aprofitar-lo amb èxit. Encara que actualment la infecció pel VIH no està considerada una contraindicació absoluta per al trasplantament, n'hi ha qui planteja que és una situació encara experimental i que no té perquè estar subjecta als mateixos protocols de trasplantament que la resta de pacients. També hi ha objeccions al voltant

del donant viu, ja que els beneficis d'aquesta tècnica estan encara per demostrar. Com a idea global, la majoria dels grups que realitzen trasplantaments en pacients VIH positius són del parer que aquests pacients han de tenir les mateixes consideracions que la resta de pacients i entrar en les llistes d'espera per a trasplantament en les mateixes condicions (54).

Període posttrasplantament

La complexitat del maneig dels pacients VIH positius sotmesos a un trasplantament i el ventall de dificultats que poden sorgir obliguen a realitzar un treball multidisciplinari, en què han de col·laborar especialistes de l'equip de trasplantament, del de malalties infeccioses i del VIH. També és molt important la col·laboració dels psiquiatres i dels treballadors socials.

Problemes d'adhesió al tractament mèdic

Després del trasplantament, els pacients han de rebre una gran quantitat de medicació i això pot comprometre l'adhesió. A més del TARGA, al qual poden ja estar habituats, han de rebre fàrmacs immunosupressors i la pauta habitual de profilaxi d'infeccions oportunistes. El TARGA ha de tornar a administrar-se tan bon punt s'iniciï l'alimentació oral del pacient. La pauta que s'utilitzarà serà individualitzada, però en general estarà subjecta a les recomanacions generals de tractament antiretroviral de l'adult (55). Si és possible s'escolliran les pautes amb menys possibilitat d'interaccions farmacològiques amb els immunosupressors, més fàcils de complir i amb menys potencial hepatotòxic. Els malalts en programes de manteniment de metadona hauran de seguir prenent-la, però sota una estricta vigilància. Si es produeix una recidiva pel VHC, pot plantejar-se el tractament amb interferó i ribavirina. Per aquest motiu, en tot moment han de tenir molt suport, així com entendre la gran importància que té el compliment de totes les recomanacions.

Interaccions farmacològiques entre el tractament antiretroviral i els fàrmacs immunosupressors

A la Taula 4, s'enumeren els principals immunosupressors utilitzats en els pacients trasplantats. Com que no hi ha pautes específiques per als pacients VIH positius, en la majoria dels centres s'han emprat les mateixes pautes

Taula 4. Immunosupressors utilitzats en el trasplantament hepàtic

Glucocorticoides

Agents antilimfoproliferatius

Azatioprina

Micofenolat mofetil

Inhibidors de la calcineurina

Ciclosporina A

Tacròlimus

Altres

Anticossos antilimfocitaris policlonals

Anticossos antilimfocitaris monoclonals

Anticossos monoclonals anti-receptor d'IL-2

Siròlimus

que per als pacients VIH negatius. En general, la pauta més emprada combina corticoides amb un inhibidor de la calcineurina.

Molts fàrmacs immunosupressors i antiretrovirals tenen interaccions farmacòogiques que, a vegades, poden tenir molta rellevància des del punt de vista clínic (56-58). La ciclosporina A, el tacròlimus i el siròlimus es metabolitzen al fetge mitjançant el citocrom P-450, mentre que el micofenolat mofetil es glucuronida al fetge. Els antiretrovirals poden actuar com

a inhibidors o com a inductors d'aquests sistemes enzimàtics. Quan actuen com a inhibidors augmenten les concentracions dels immunosupressors i poden condicionar toxicitat. En canvi, quan actuen com a inductors, disminueixen els seus nivells, de tal manera que poden provocar rebuig. És, per tant, important conèixer bé les possibles interaccions i monitorar estretament els nivells plasmàtics dels immunosupressors. La inducció enzimàtica és un procés lent, que habitualment requereix dies o setmanes. En canvi, la inhibició enzimàtica és ràpida, en hores, i causa efectes immediats.

Els inhibidors de proteasa actuen fonamentalment com a inhibidors de la CYP3A (un component del citocrom P-450) i incrementen els nivells de ciclosporina, tacròlimus i siròlimus a la sang. El ritonavir és, entre els inhibidors de la proteasa, el que té una potència inhibidora més gran, però pot actuar també com a inductor del citocrom CYP3A. Existeixen assajos de farmacocinètica amb nelfinavir i ciclosporina que han demostrat que l'ús simultani d'ambdós fàrmacs augmenta l'àrea sota la corba de la ciclosporina i, per tant, cal un ajustament de la dosi (generalment, s'ha de disminuir la dosi de ciclosporina en un 25% de l'habitual). Els nivells de nelfinavir augmenten de manera precoç, però posteriorment s'estabilitzen i no cal canviar-ne

la dosificació (59). De manera general, podem concloure que, en cas d'emprar inhibidors de la proteasa dins del règim antiretroviral, cal disminuir les dosis de ciclosporina, tacròlimus i siròlimus, i monitorar-ne amb cura els nivells. És important insistir al pacient sobre la importància que té el compliment correcte dels tractaments, ja que l'abandonament o la modificació incontrolats de les medicacions poden ser perillosos (40, 45).

Els antiretrovirals inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs dels nucleòsids tenen també problemes d'interacció amb els immunosupressors; tot i que, en general, són de maneig més fàcil (37, 60). Tant la nevirapina com l'efavirenz són inductors del citocrom CYP3A (la nevirapina també del CYP2B) i això condiciona una disminució dels nivells d'immunosupressors (ciclosporina, tacròlimus i siròlimus). Aquesta interacció té una expressió lenta (en dies o setmanes) i obliga també a monitorar els nivells dels fàrmacs utilitzats. En els estudis farmacocinètics existents, els nivells de nevirapina quasi no es modifiquen en presència d'aquests immunosupressors (37).

Els inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs dels nucleòsids i dels nucleòtids tenen poques interaccions farmacològiques. El micofenolat mofetil antagonitza l'efecte antiviral de l'AZT i del d4T, per inhibició de la timidinaquinasa. En canvi, augmenta els efectes del ddl, de l'abacavir i del tenofovir, mitjançant la inhibició per part del seu metabòlit, l'àcid micofenòlic, d'un enzim intracel·lular involucrat en la síntesi de dGPT (61).

S'han descrit casos de toxicitat greu amb el tractament antiretroviral en pacients posttrasplantament (62). Encara que aquesta possibilitat no justifica retardar la reintroducció del TARGA després del trasplantament, fa que sigui aconsellable seleccionar els fàrmacs amb un potencial hepatotòxic més baix (63).

Efecte del trasplantament i de la immunosupressió associada a la infecció VIH

Un dels temors clàssics quan es planteja el trasplantament d'òrgans en el pacient VIH positiu és que el tractament immunosupressor pugui afavorir la progressió vers la sida i la mort relacionada amb aquesta progressió, i empitjori el pronòstic d'aquests pacients. És cert que l'azatioprina s'ha associat a un augment de la replicació del VIH in vitro i que l'ús de corticoides con-

tribueix a exacerbar les infeccions oportunistes. L'ús dels anticossos anti-limfocitaris també s'ha associat a una exacerbació del VIH. Tanmateix, l'experiència acumulada fins ara suggereix que l'ús de la pauta d'immunosupressió estàndard utilitzada en el trasplantament d'òrgan sòlid no augmenta la susceptibilitat de patir infeccions o neoplàsies oportunistes en el pacient VIH positiu i, fins i tot, hi ha evidències en sentit contrari (21, 32, 33). Certs immunosupressors com la ciclosporina A i el tacròlimus poden millorar el control del VIH mitjançant la inhibició de la síntesi d'interleucina-2 i, per tant, de la replicació de les cèl·lules T que en depenen (64). També s'ha demostrat que aquests fàrmacs, com el micofenolat mofetil, poden inhibir directament la replicació del VIH (22, 29, 65). El micofenolat mofetil inhibeix la transcriptasa inversa del VIH, mitjançant la inhibició de la replicació viral (66). Altres evidències que refermen que el tractament immunosupressor no empitjora l'evolució del VIH són les següents:

- 1) Els immunosupressors produeixen una reducció de la transmissió cèl·lula a cèl·lula del VIH.
- 2) En presència d'immunosupressors, hi ha una inhibició del creixement in vitro de les línies cel·lulars infectades pel VIH.
- 3) Els immunosupressors condicionen una disminució de l'expressió de la molècula CD4 i de l'apoptosi en les cèl·lules infectades pel VIH (65).

A l'era TARGA, aquests temors tenen encara menys fonament, ja que el tractament antiretroviral, després del trasplantament, controla la infecció pel VIH en la majoria dels pacients.

Infeccions oportunistes i tumors

No hi ha evidències que els pacients VIH positius tinguin un risc més alt de patir infeccions oportunistes o tumors després del trasplantament. Per tant, s'ha de seguir les mateixes pautes de profilaxi utilitzades en els pacients VIH negatius (67). És important la vigilància periòdica i el diagnòstic precoç d'aquestes infeccions, amb especial atenció a les causades pels virus de la família herpes (herpes simple i zòster, citomegalovirus, Epstein-Barr, herpesvirus humà 6 i herpesvirus humà 8) i pel papil·lomavirus, ja que poden modificar la immunosupressió i tenir un paper important en el desenvolupament de tumors i en el rebuig de l'empelt.

Recidiva de la infecció pel VHC

La pràctica totalitat dels pacients sotmesos a trasplantament hepàtic com a conseqüència d'una cirrosi pel VHC pateixen una recidiva de la infecció poc temps després del trasplantament. La majoria tindran lesions hepàtiques significatives, al cap de 3 o 4 mesos després del trasplantament, i un 25% desenvoluparà cirrosi durant el cinc primers anys (68, 69). L'evolució de la infecció pel VHC en el posttrasplantament és variable, però el risc de progressió és més elevat en els pacients trasplantats per efecte de la immunosupressió. S'han descrit hepatitis colestàtiques fibrosants amb un curs ràpid i, a vegades, fulminant (70). En pacients VIH negatius, la recidiva de l'hepatitis C s'ha convertit en una de les causes principals de mortalitat o retrasplantament.

En el pacient VIH positiu, la recidiva del VHC després del trasplantament és també la norma (21, 35-39). Encara desconeixem si l'evolució d'aquesta recidiva serà pitjor que en el pacient VIH negatiu. Tampoc no hi ha encara experiència suficient del tractament amb interferó i ribavirina d'aquests pacients com per conèixer-ne l'eficàcia o la toxicitat. Hem de tenir en compte les possibles interaccions entre els fàrmacs antiretrovirals i l'interferó i la ribavirina.

Interaccions entre l'interferó i els fàrmacs antiretrovirals

No s'ha descrit cap interacció significativa entre l'interferó i els fàrmacs antiretrovirals. S'ha mencionat la possibilitat de potenciació de la neurotoxicitat de l'efavirenz i de l'interferó, si s'administren conjuntament. No s'han descrit, tanmateix, experiències clíniques que donin suport a aquesta interacció. També pot ser que s'incrementi el risc de mielotoxicitat, quan s'administra conjuntament zidovudina i interferó.

Interaccions entre la ribavirina i els fàrmacs antiretrovirals

Els principals problemes els planteja la combinació de la ribavirina i d'altres anàlegs dels nucleòsids utilitzats en el tractament del VIH. La ribavirina és un anàleg de guanosina que disminueix in vitro la fosforilació necessària per a l'activitat antiviral intracel·lular de l'AZT (71) i del d4T. Tanmateix, no s'ha documentat la rellevància clínica d'aquesta interacció. Amb el ddl i amb l'abacavir, la interacció és la contrària: la ribavirina augmenta la fosforilació d'aquests fàrmacs i n'augmenta de manera paral·lela els nivells i, per tant, la

toxicitat (72). La combinació de la qual s'han descrit més problemes és ddI-ribavirina. El risc de toxicitat mitocondrial augmenta fins a cinc vegades en pacients que reben de manera simultània aquests dos fàrmacs (73, 74). S'han produït hiperlactatèmies simptomàtiques amb o sense pancreatitis, en alguns casos amb resultat de mort. Després d'acumular els casos descrits, l'FDA ha recomanat evitar-ne l'associació.

També augmenta el risc de toxicitat mitocondrial amb l'associació d'altres anàlegs dels nucleòsids i ribavirina, però l'augment és més baix.

També s'ha descrit una pèrdua excessiva de pes en pacients cirròtics coinfectats tractats simultàniament amb interferó, ribavirina i TARGA (fonamentalment amb d4T), com una expressió més de toxicitat mitocondrial (75).

Recidiva de la infecció pel VHB

La recurrència de la infecció pel VHB és molt elevada en els pacients amb marcadors de replicació activa (detecció de l'AgHBe o del DNA del VHB) abans del trasplantament, i comporta un augment significatiu de la mortalitat (76, 77). Per això, la majoria dels grups exigeixen la negativització del DNA del VHB, abans d'incloure un pacient en un programa de trasplantament. Els pacients sense virèmia abans del trasplantament poden tenir també una recurrència del VHB (aproximadament en un 30%). Per prevenir-la, cal utilitzar, com en els pacients VIH negatius, immunoglobulina específica enfront del VHB, juntament amb la lamivudina. Aquesta pauta és, per regla general, molt eficaç, aconsegueix que el problema de la reinfecció pel VHB sigui inusual i condiciona un millor pronòstic comparat amb els trasplantats pel VHC. L'adefovir i el tenofovir han demostrat la seva utilitat enfront del VHB i podrien ser utilitzats en cas de resistència a la lamivudina. En els pacients VIH positius que necessiten teràpia antiretroviral i que tenen una infecció crònica pel VHB, pot utilitzar-se, dins de la triple teràpia per al VIH, la lamivudina i el tenofovir. No s'ha demostrat, tanmateix, una millor eficàcia del tractament combinat per al VHB.

CONCLUSIONS

El trasplantament hepàtic és una alternativa terapèutica en els pacients VIH positius amb una malaltia hepàtica terminal. L'experiència acumulada fins

ara ens demostra que la supervivència a curt termini és igual que la dels pacients VIH negatius. És possible controlar amb tractament antiretroviral la infecció pel VIH després del trasplantament. Les interaccions entre els immunosupressors i els antiretrovirals, especialment els inhibidors de la proteasa i en menor mesura els inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids, són importants i exigeixen el monitoratge estricte dels nivells plasmàtics d'immunosupressors. Aquests pacients no tenen un risc més alt d'infeccions ni de tumors oportunistes, per la qual cosa han de seguir-se els mateixos protocols de profilaxi que en la població general. En els pacients trasplantats per una cirrosi pel VHC, la recidiva de la infecció pel VHC és universal després del trasplantament. Es desconeix si l'evolució d'aquesta reinfecció serà pitjor que en els pacients VIH negatius. No hi ha tampoc experiència suficient en el tractament amb interferó pegilat i ribavirina, en aquesta població. L'evolució dels pacients trasplantats per una cirrosi pel VHB sembla que és millor que en els casos de cirrosi pel VHC, ja que hi ha una profilaxi eficaç contra la recidiva (immunoglobulina específica enfront del VHB i lamivudina).

BIBLIOGRAFIA

1. Rubin, R.H. *The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation*. *Transpl Int* 1988; 1: 36-42.
2. Palella, F.J.; Delaney, K.M.; Moorman, A.C. i cols. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatients Study Investigators*. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
3. Detels, R.; Tarwater, P.; Phair, J.P.; Margolick, J.; Riddler, S.A.; Muñoz, A. *Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis*. *AIDS* 2001; 15: 347-355.
4. Soriano, V., Miró, J.M., García-Samaniego, J. i cols. *Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: Updated spanish recommendations*. *J Viral Hepat* 2004 Jan; 11(1): 2-17.
5. González, J.; Guerra, L.; i Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. *Coinfección por el VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS*. A: Terapia Antirretroviral y Enfermedades Asociadas al VIH (2000-2002). Documentos de Consenso de Gesida. Doyma, Madrid 2002; 173-225.

6. Poupiana, M. *Morbilidad y mortalidad asociadas a hepatopatía crónica viral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Med Clin (Bar) 1995; 104: 641-644.
7. Staples, C.T.; Rimland, D.; Dudas, D. *Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HA-VACS): The effect of coinfection on survival*. Clin Infect Dis 1999; 29: 150-154.
8. Romero, R.; Rumi, M.G.; Donato, M.F. i cols. *Hepatitis C is more severe in drug users with human immunodeficiency virus infection*. J Viral Hepat 2000; 7: 297-301.
9. Soriano, V.; Sulkowski, M.; Bergin, C. i cols. *Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: Recommendations from the HIV-HCV International Panel*. AIDS 2002; 16: 813-828.
10. Bica, I.; McGovern, B.; Dhar, R. i cols. *Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection*. Clin Infect Dis 2001; 32: 492-497.
11. Camino, X.; Iribarren, J.A.; Arrizabalaga, J.; Rodríguez, F.; von Wichmann, A.M. *Causes of mortality among patients infected with the human immunodeficiency virus in the era of high active antiretroviral therapy*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 85-86.
12. Soto, B.; Sánchez-Quijano, A.; Rodrigo, L. i cols. *Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis*. J Hepatol 1997; 26: 1-5.
13. Pérez-Olmeda, M.; Núñez, M.; Romero, M. i cols. *Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients*. AIDS 2003, 17: 10231028.
14. Moreno, L.; Quereda, C.; Moreno, A. i cols. *Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients*. AIDS 2004; 18: 1-7.
15. Perronne, C.; Carrat, F.; Bani-Sadr, F. i cols. *Final results of ANRS HC02-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*. A: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA., 2004; abstract 117LB.
16. Chung, R.T.; Anderson, J.; Volberding, P. i cols. *A randomized, controlled trial of PEG-interferon-alfa-2a plus ribavirin versus interferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-co-infected persons*. N Engl J Med 2004; 351: 451-459.

17. Torriani, F.J.; Rodríguez-Torres, M; Rockstroh, J. i cols. *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients*. N Engl J Med 2004; 351: 438-450.
18. Policies & Bylaws. Alexandria, Va.: United Network for Organ Sharing, 2001 (http://www.unos.org/frame_Default.asp?Category=aboutpolicies).
19. Spital, A. *Should all human immunodeficiency virus-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The view of U.S. transplant centers*. Transplantation 1998; 65: 1187-1191.
20. Halpern, S.D.; Ubel, P.A.; Caplan, A.L. *Solid-organ transplantation in HIV-infected patients*. N Engl J Med 2002; 347: 284-287.
21. Prachalias, A.A.; Pozniak, A.; Taylor, C. i cols. *Liver transplantation in adults coinfectd with HIV*. Transplantation 2001; 72: 1684-1688.
22. Kuo, P.C.; Stock, P.G. *Transplantation in the HIV+ patient*. Am J Transplant 2001; 1: 13-17.
23. Steinman, T.; Becker, B.N.; Frost, A.E. i cols. *Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation*. Transplantation 2001; 71: 1189-1204.
24. Costigliola, P; Tumietto, F; Zagnoli, A.; Chiodo, F. for Project HOST. *Need for liver transplant in HIV-positive patients: First results of a specific survey in Italy, Project HOST*. AIDS 2003; 17: 2119-2121.
25. Roland, M.E.; Stock, P.G. *Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients*. Transplantation 2003; 75: 425-429.
26. Dummer, J.S.; Siegfried, E.; Breinig, M.K. i cols. *Infection with human immunodeficiency virus in the Pittsburgh transplant population*. Transplantation 1989; 47: 134-140.
27. Tzakis, A.G.; Cooper, M.H.; Dummer, J.S.; Ragni, M.; Ward, J.W.; Starzl, T.E. *Transplantation in HIV + patients*. Transplantation 1990; 49: 354-358.
28. Erice, A.; Rhame, F.S.; Heussner, R.C.; Dunn, D.L.; Balfour, H.H. *Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: Report of five cases and review*. Rev Infect Dis 1991; 13: 537-547.
29. Schwarz, A.; Offermann, G.; Keller, F. i cols. *The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection transmitted by transplantation-data of four cases and review of the literature*. Transplantation 1993; 55: 95-103.
30. Bouscarat, F; Samuel, D.; Simon, F.; Debat, P.; Bismuth, H.; Saimot, A.G. *An observational study of 11 french liver transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1*. Clin Infect Dis 1994; 19: 854-859.
31. Gordon, F.H.; Mistry, P.K.; Sabin, C.A.; Lee, C.A. *Outcome of orthotropic liver transplantation in patients with haemophilia*. Gut 1998; 42: 744-749.

32. Ragni, M.V.; Dodson, S.F.; Hunt, S.C.; Bontempo, F.A.; Fung, J.J. *Liver transplantation in haemophilia patients with acquired immunodeficiency syndrome*. Blood 1999; 93: 1113-1114.
33. Gow, P.J.; Mutimer, D. *Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of high active antiretroviral therapy*. AIDS 2001; 15: 291-292.
34. Schliefer, K.; Paar, W.; Aydermir, G. i cols. *Orthotopic liver transplantation in a 33-year-old patient with fulminate hepatitis B and HIV infection*. Dtsch Med Wochnschr 2000; 125: 523-526.
35. Vittecoq, D.; Teicher, E.; Merad, M.; Vallee, J.D.; Dussaix, E.; Samuel, D. *Liver transplantation is it possible in HIV/HCV co-infected patients?* Pathol Biol 2003; 51: 525-527.
36. Radecke, K.; Miller, M.; Ross, B.; Treichel, U.; Gerken, G. *Short term outcome in five HIV infected patients with terminal liver disease after orthotopic liver transplantation*. Hepatology 2002; 36: 190.
37. Stock, P.G.; Roland, M.E.; Carlson, L. i cols. *Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: A pilot safety and efficacy study*. Transplantation 2003; 76: 370-375.
38. Neff, G.W.; Bonham, A.; Tzakis, A.G. i cols. *Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease*. Liver Transpl 2003; 9: 239-247.
39. Ragni, M.V.; Belle, S.H.; Im, K. i cols. *Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients*. J Infect Dis 2003; 188: 1412-1420.
40. Ronald, M.; Carlson, L.; Ragni, M. i cols. *Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: 47 cases in the HAART era (Abstract MoOrB1060)*. A: XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain 2002.
41. Roland, M.E.; Havlir, D.V. *Responding to organ failure in HIV-infected patients*. N Engl Med 2003; 348: 2279-2281.
42. Rafecas, A.; Rufi, G.; Fabregat, J.; Xiol, X. *Liver transplantation in a patient infected with HIV*. Med Clin (Barc) 2002; 119: 596.
43. Miró, J.M.; Montejo, M.; Rufi, G. i cols. *Liver transplantation in patients with HIV infection: A reality in 2004*. Enferm Infec Microbiol Clin 2004; 22: 529-538.
44. Miró, J.M.; Buira, E.; Mallolas, J. i cols. *Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el VIH*. Med Clin (Barc) 1994; 102: 566-570.
45. Neff, G.W.; Jayaweera, D.; Tzakis, A. *Liver transplantation for HIV-infected patients with end-stage liver disease*. Curr Op Organ Transplantation 2002; 7: 114-123.
46. Rayes, M.; Bechstein, W.; Volk, H. i cols. *Distribution of lymphocyte subtypes in liver transplant recipients*. Transplantation Proc 1997; 29: 501-502.

47. Rimola, A.; Cuervas-Mons, V.; Clemente, G. i cols. *Prospective, multicenter study comparing two immunosuppressive regimes in liver transplantation: An anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody-based regimen versus a cyclosporine-based regimen*. Joint Congress on Liver Transplantation. London, 1995. *Liver Transpl Sur* 1995; 1: 433.
48. Yates, W.; Martin, M. ; La Brecque, D. ; Hillebrand, D. ; Voigt, M. ; Pfab, D. *A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation*. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 513-517.
49. Neuberger, J. *Transplantation for alcoholic liver disease*. *J Hepatol* 2002; 36: 130-137.
50. Miró, J.M.; Blanco, J.L.; Rimola, A. i cols. *Evolution of HIV-1 infection and liver disease in HIV-1-Infected patients with End-Stage Liver Disease (ESLD) who might be potential candidates for liver transplantation*. A: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL. 2001; abstract 577.
51. Quereda, C.; Moreno, L.; Moreno, M.E. i cols. *Impact o highly active antirretroviral therapy (HAART) in the natural history of decompensated liver cirrhosis in HIV-infected patients*. A: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Chicago, IL 2001; 311. Abstract I-204
52. Santín, M.; Shaw, E.; Euba, G. i cols. *Clinical characteristics and outcome of Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in cirrhotic patients with HIV infection*. A: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL 2003; 329. Abstract H-1921.
53. Von Wichmann, M.A.; Arévalo, S.; Zapata, E. i cols. *Survival in HIV+ patients with viral hepatitis after ascites has developed*. A: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology Chicago, IL 2003; 496. Abstract V-782.
54. Roland, M.E.; Bernard, L.; Braff, J.; Stock, P.G. *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.
55. Rubio, R.; Berenguer, J.; Miró, J.M. i cols. *Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 244-303.
56. Jain, A.K.; Venkataramanan, R.; Shapiro, R. i cols. *The interaction between anti-retroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients*. *Liver Transpl* 2002; 8: 841-845.
57. Brinkman, K.; Huysmans, F.; Burger, D.M. *Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 914-915.

58. Paterson, D.L.; Singh, N. *Interactions between tacrolimus and antimicrobial agents*. Clin Infect Dis 1997; 25: 1430-1440.
59. Jain, A.K.; Venkataramanan, R.; Fridell, J.A. i cols. *Nelfinavir, a proteasa inhibitor, increases sirolimus levels in liver transplantation patient: A case report*. Liver Transpl 2002; 8: 838-840.
60. Tseng, A.; Nguyen, M.E.; Cardella, C.; Humar, A.; Conly, J. *Probable interaction between efavirenz and cyclosporine*. AIDS 2002; 16: 505-506.
61. Margolis, D.; Kewn, S.; Coull, J.J. i cols. *The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA*. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31: 45-49.
62. Vennarecci, G.; Ettorre, G.M.; Antonini, M. i cols. *Acute liver toxicity of antiretroviral therapy (HAART) after liver transplantation in a patient with HIV-HCV coinfection associated hepatocarcinoma (HCC)*. Tumori 2003; 89: 159-161.
63. Sulkowski, M.S.; Thomas, D.L.; Chaisson, R.E. i cols. *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.
64. Groux, H.; Torpier, G.; Monte, D.; Mouton, Y.; Capron, A.; Ameisen, J.C. *Activation induced death by apoptosis in CD4+T cells from human immunodeficiency virus infected asymptomatic individuals*. J Exp Med 1992; 175: 331-340.
65. Coull, J.J.; Turner, D.; Melby, T.; Betts, M.R.; Lainer, R.; Margolis, D.M. *A pilot study of the use of mycophenolate mofetil as a component of therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection*. J Acquired Immune Defic Syndr 2001; 26: 423-434.
66. Chapuis, A.; Rizzardi, P.; D'Agostini, C. i cols. *Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo*. Nat Med 2000; 6: 762-768.
67. Ayats-Ardite, J.; Cisneros-Herreros, J.M.; Pérez-Sáenz, J.L.; Torre-Cisneros, J. *Grupo de Estudio de Infecciones en Trasplantados (GESITRA). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un transplante de órgano sólido*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20: 448-461.
68. Bizollon, T.; Ducerf, C.; Trepo, C.; Multimer, D. *Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation*. Gut 1999; 44: 575-578.
69. Samuel, D.; Feray, C. *Recurrent hepatitis C after liver transplantation: Clinical and therapeutic issues*. J Viral Hepat 2000; 7: 87-92.
70. Tolan, D.; Davies, M.H.; Millson, C.E. *Fibrosing cholestatic hepatitis after liver transplantation in a patient with hepatitis C and HIV infection*. N Engl J Med 2001; 345: 1781.

71. Vogt, M.W.; Hartshorn, K.L.; Furman, P.A. i cols. *Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication*. Science 1987; 235: 1376-1379.
72. Balzarini, J.; Lee, C.K.; Herdewijn, P.; De Clercq, E. *Mechanism of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxynosine against human immunodeficiency virus*. J Biol Chem 1991; 266: 21509-21514.
73. Lefeuvre, A.; Hittinger, G.; Chadapaud, S. *Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection*. Lancet 2001; 357: 280-281.
74. Salmon-Ceron, D.; Chauvelot-Moachon, L.; Abad, S.; Silbermann, B.; Sogni, P. *Mitochondrial toxicity effects and ribavirin*. Lancet 2001; 357: 1803-1804.
75. García-Benayas, T.; Blanco, F.; Soriano, V. *Weight loss in HIV-infected patients receiving interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C*. N Engl J Med 2002.
76. Samuel, D.; Muller, R.; Alexander, G. i cols. *Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen*. N Engl J Med 1993; 329: 1842-1847.
77. Angus, P.W. *Review: Hepatitis B and liver transplantation*. J Gastroenterol Hepatol 1997; 12: 217-223.