

# COINFECCIÓN VIH-VHC

Dra. C. Tural  
Servicio de Medicina Interna/Unidad VIH  
Hospital Germans Trias i Pujol  
Barcelona

*Madrid 17 de Junio 2009*

# PREVALENCIA MUNDIAL DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

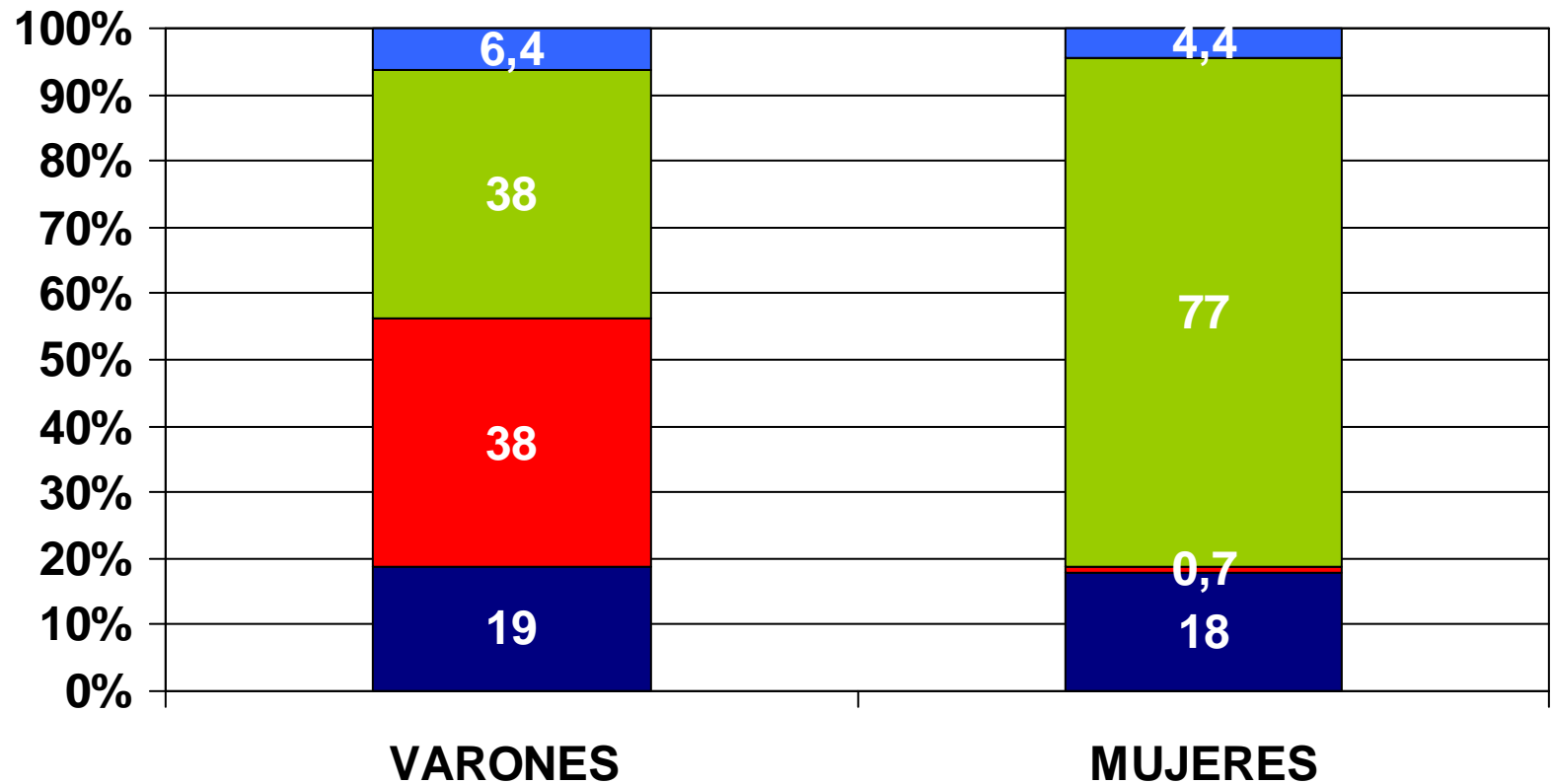


## PREVALENCIA DE LA COINFECCIÓN VIH-VHC

Cohortes	N	Anti-HCV	HBsAg
VACH 2002 <sup>1</sup>	4,709	69.2%	6.1%
GESIDA 29/02 <sup>2</sup>	1, 506	64.0%	4.8%
Hospital Interview 2003 <sup>3</sup>	976	61.3%	9.5%
PISCIS 4*(1998-2004)	2,035	<b>36%</b>	7 %
CoRIS* (1997)	5,170	71%	
CoRIS*† (2006)	5,170	<b>14%</b>	

\* Pacientes HIV+ naive para TARV. † ADVP del 67-14%

# NUEVOS CASOS DE INFECCIÓN POR EL VIH EN CATALUNYA



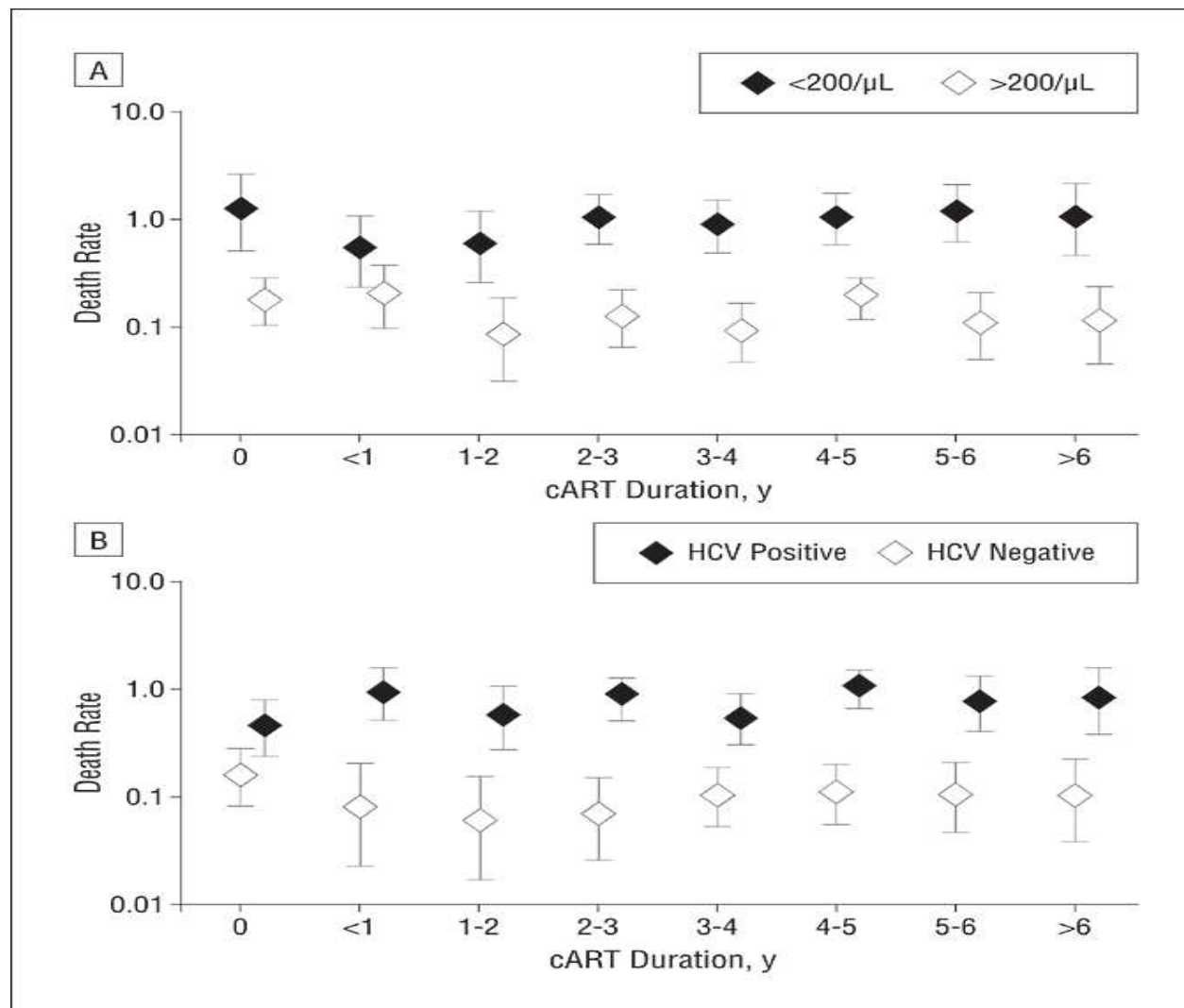
■ ADVP

■ HETEROSEXUALES

■ HOMOSEXUALES/BISEXUALES

■ OTROS/DESCONOCIDO

# IMPACTO DE LA COINFECCIÓN POR EL VHC LOS PACIENTES COINFECTADOS VIH-VHC- *supervivencia (1)*

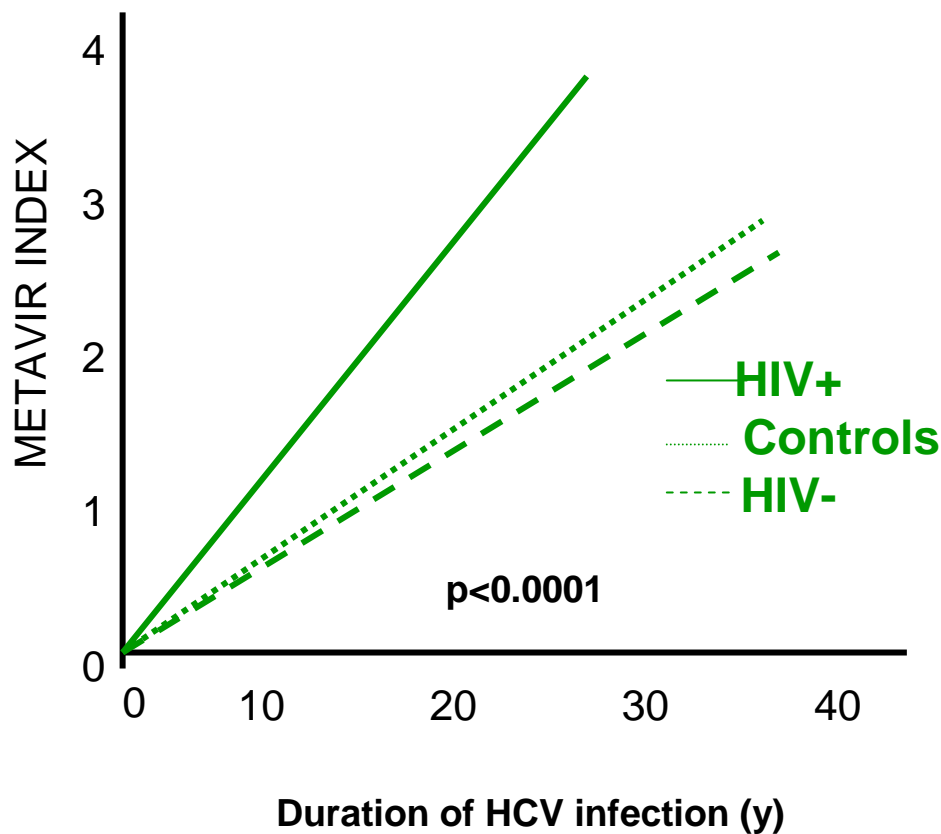


Tasas de mortalidad de Causa hepática por 100 personas año ajustado por la duración del tratamiento combinado.

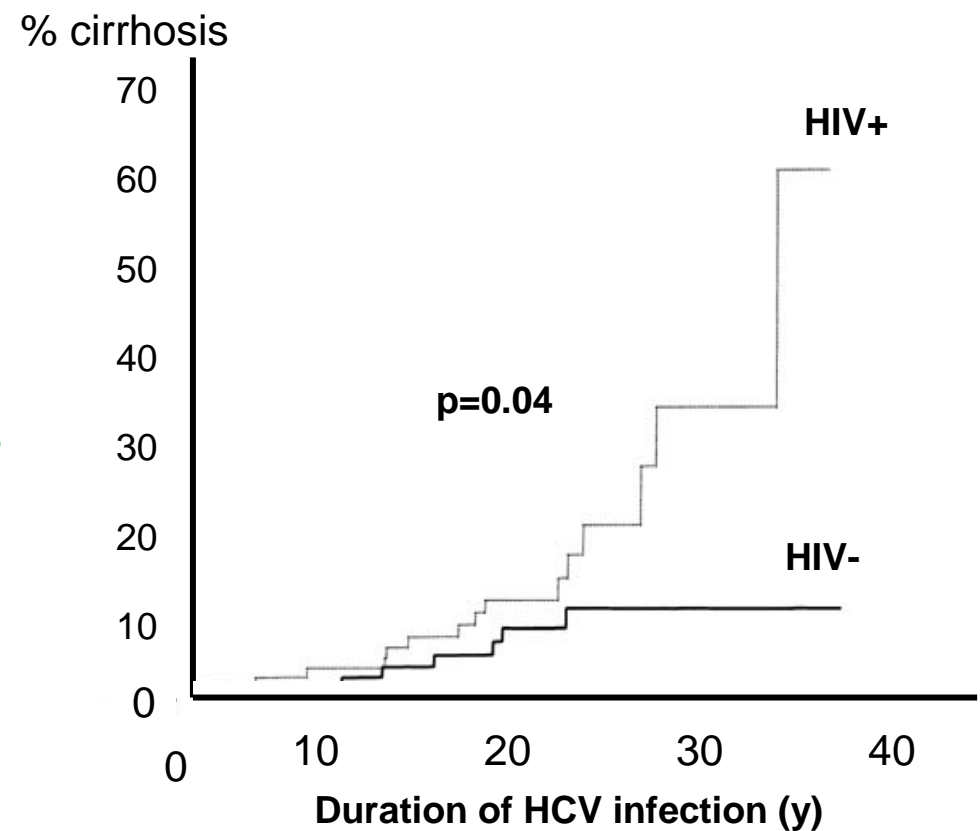
# IMPACTO DE LA COINFECCIÓN POR EL VHC LOS PACIENTES COINFECTADOS VIH-VHC- *supervivencia (2)*

Causa de muerte	Año	
	1982-1997	1998-2003
<b>AIDS n (%)</b>	<b>250 (75)</b>	<b>27 (43)</b>
<b>EHT n (%)</b>	<b>30 (9)</b>	<b>17 (27)</b>
<b>Sangrado n (%)</b>	<b>12 (4)</b>	<b>6 (10)</b>
<b>Infeccion n (%)</b>	<b>14 (4)</b>	<b>3 (5)</b>

# IMPACTO DE LA COINFECCIÓN POR EL VIH LOS PACIENTES COINFECTADOS VIH-VHC- *rapidez en la progresión de la fibrosis*



Benhamou et al, 1999; 34: 283-287



Di Martino, 2001; 34:1193-1199

Arch Intern Med 2006;166:1632-1641.

# IMPACTO DE LA COINFECCIÓN POR EL VHC LOS PACIENTES COINFECTADOS VIH-VHC- *hepatotoxicidad por antiretrovirales (1)*

Cita	No.	TARV	VHC+	CD4	%	Predictores
Rodriguez <sup>1</sup>	132	PI-based	62%	324	11%	HCV, OH
Sulkowski <sup>2</sup>	211	PI-based	51%	109	12%	HCV, ↑CD4
Saves <sup>3</sup>	1249	2 NRTIs	44%	234	6%	HCV, HBV
den Brinker <sup>4</sup>	394	PI-based	22%	150	18%	HCV, HBV
Martínez <sup>5</sup>	610	NVP-based	51%	279	9.7%	HCV, ALT
Núñez <sup>6</sup>	222	ART	40%	337	9%	HCV, age, OH

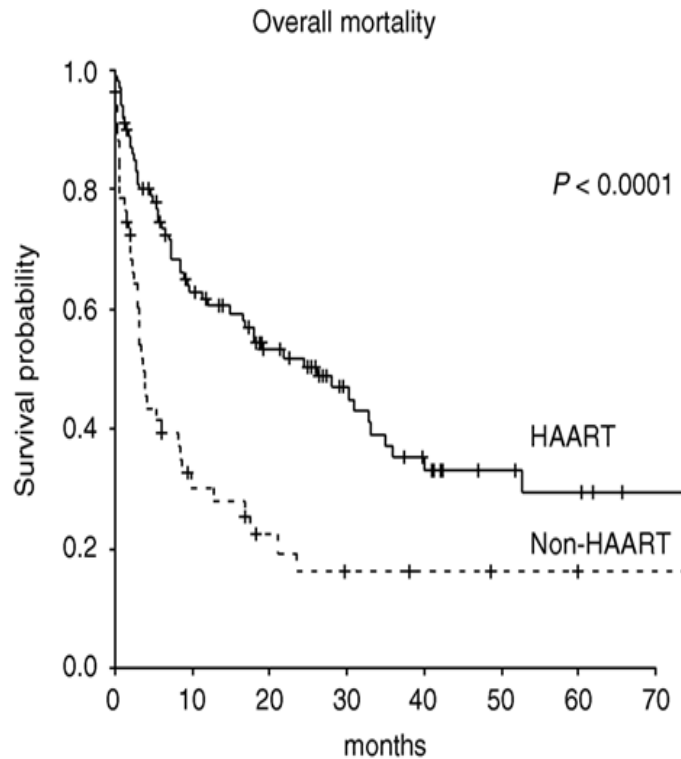
1. Rodriguez-Rosado et al. AIDS 1998;12:1256. 2. Sulkowski et al. JAMA 2000;283:74. 3. Saves et al. AIDS 1999;13:F115. 4. den Brinker et al. AIDS 2000;14:2895. 5. Martínez et al. AIDS 2001;15:1261. 6. Núñez et al. J AIDS 2001;27:426.



# IMPACTO DE LA COINFECCIÓN POR EL VHC LOS PACIENTES COINFECTADOS VIH-VHC- *hepatotoxicidad por antiretrovirales (2)*

(d)

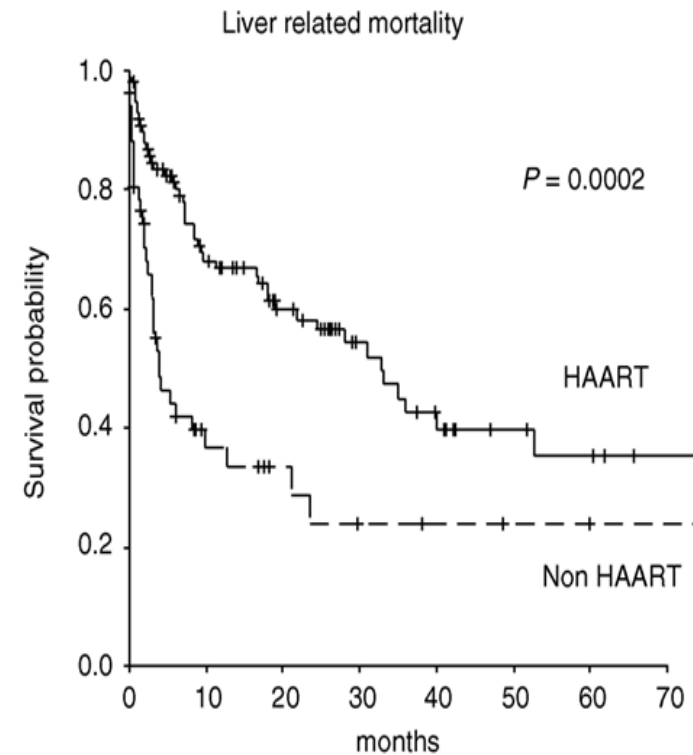
(i)



No. at risk

HAART group	101	57	39	24	15	10	8	4
Non-HAART group	52	12	7	4	3	2	1	1

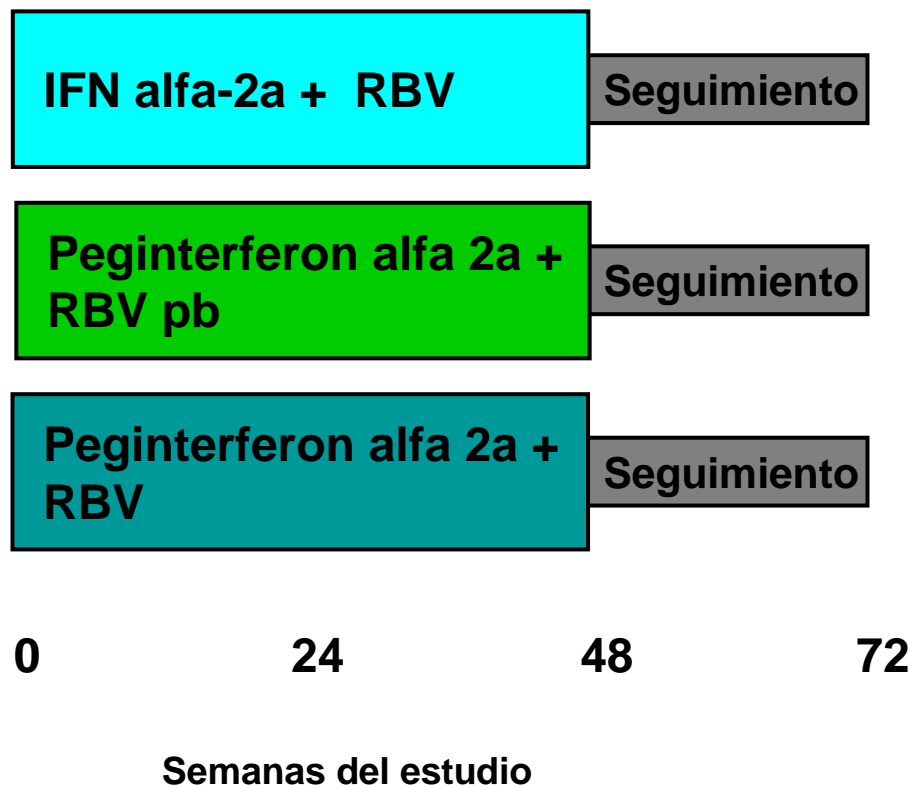
(ii)



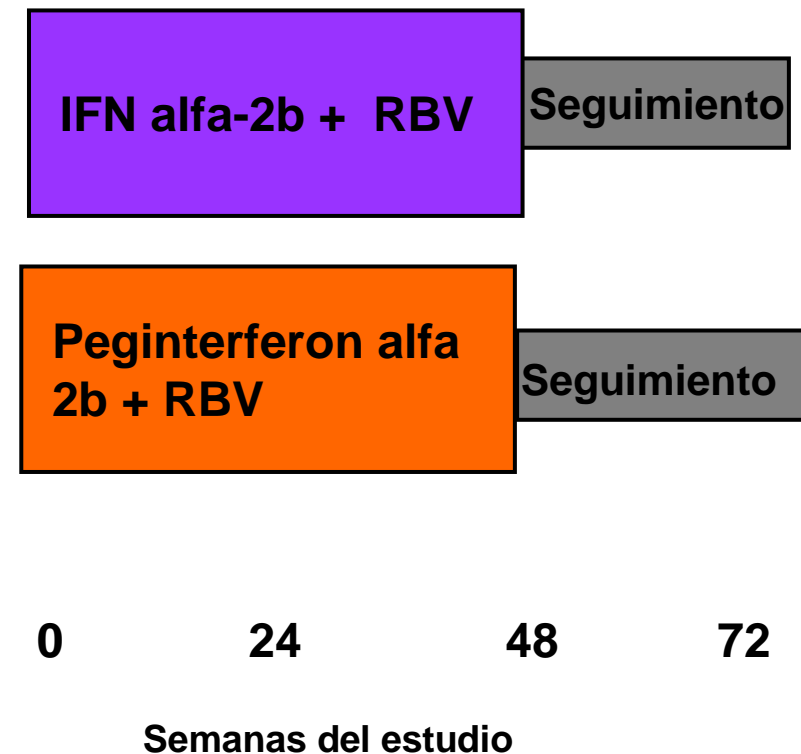
No. at risk

HAART group	101	57	39	24	15	10	8	4
Non HAART group	52	12	7	4	3	2	1	1

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN LOS PACIENTES COINFECTADOS-*principales estudios aleatorizados (1)*

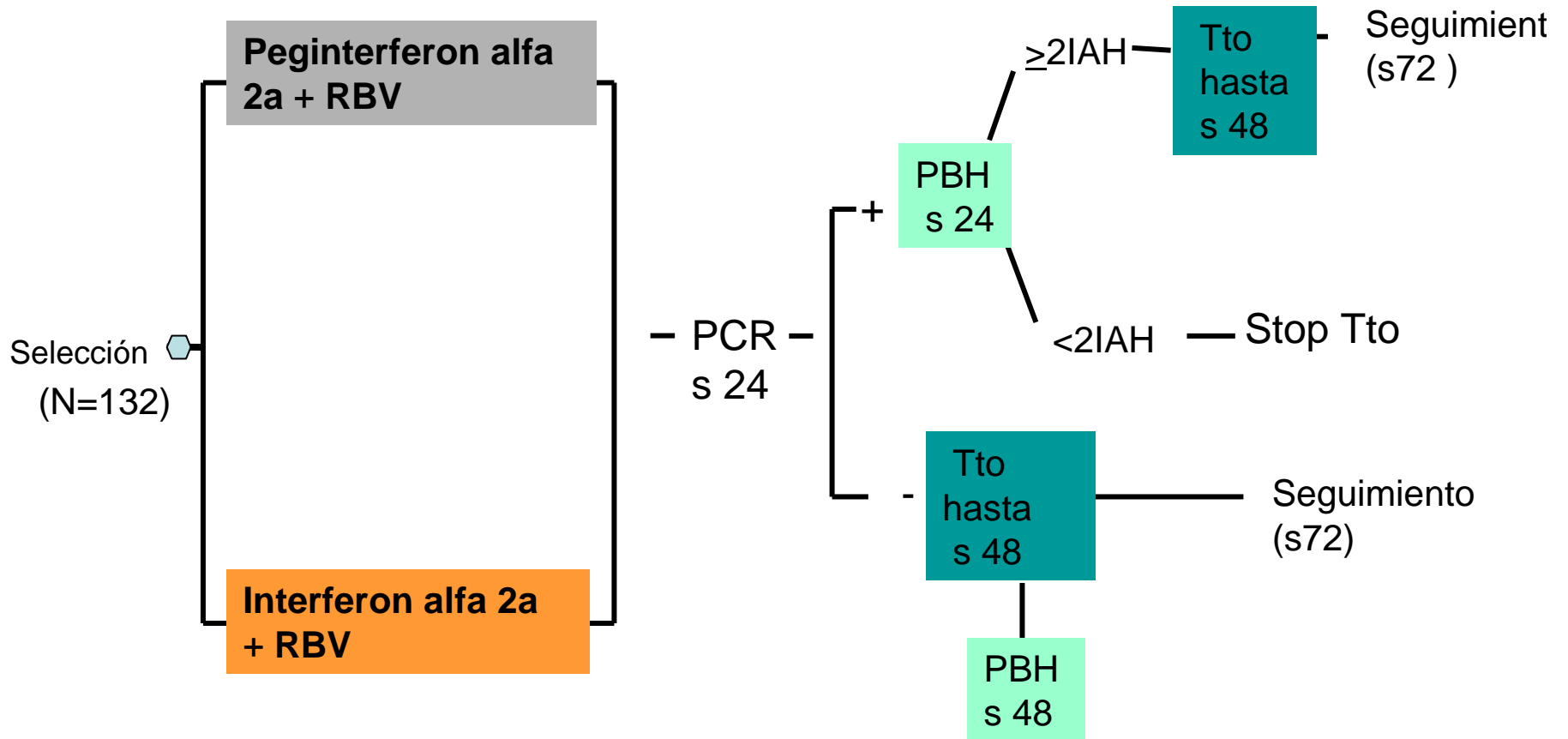


Torriani et al. N Engl J Med 2004; 351: 438-50

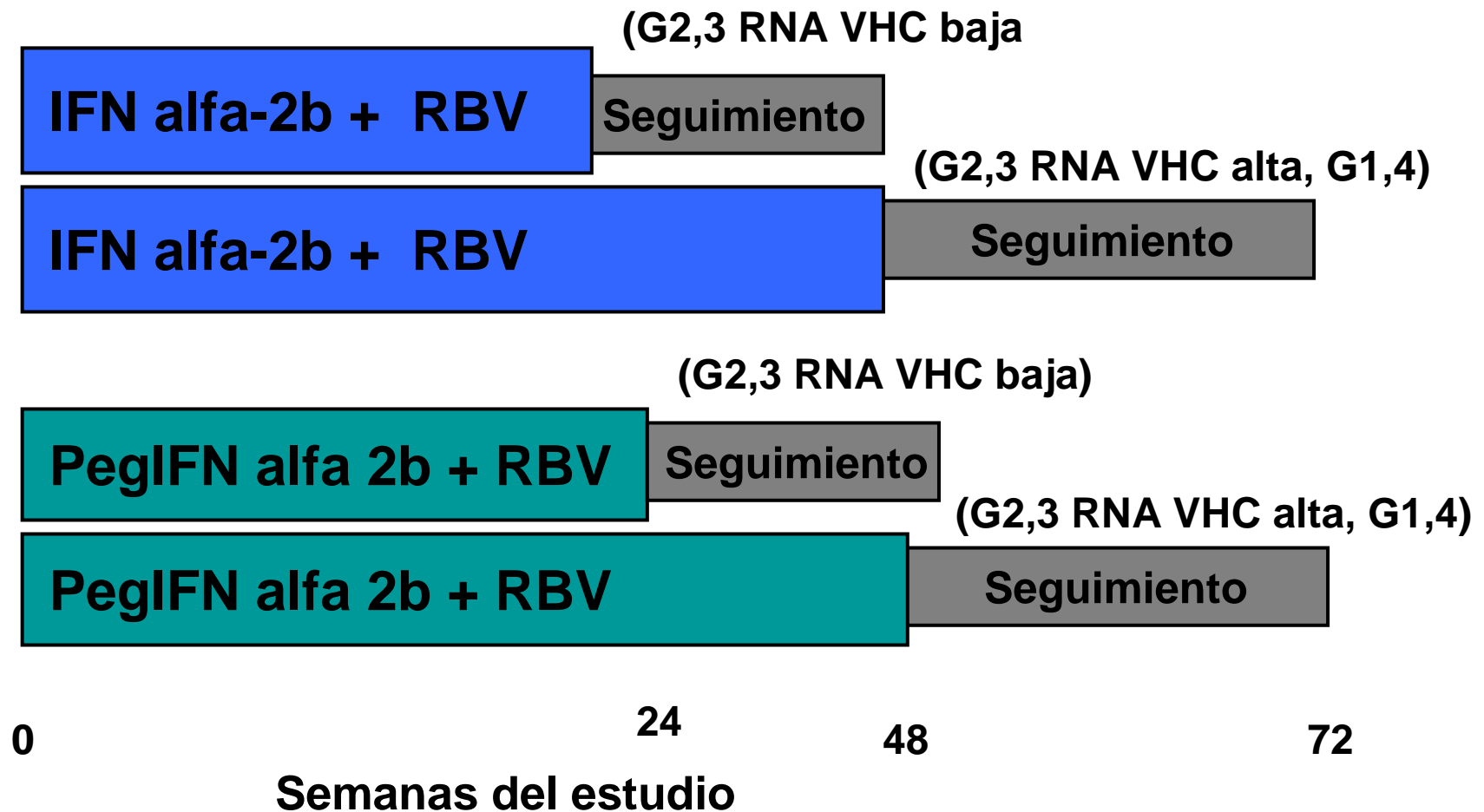


Carrat F et al. JAMA 2004; 292: 2839-48

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN LOS PACIENTES COINFECTADOS-*principales estudios aleatorizados (2)*



# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN LOS PACIENTES COINFECTADOS-*principales estudios aleatorizados (3)*

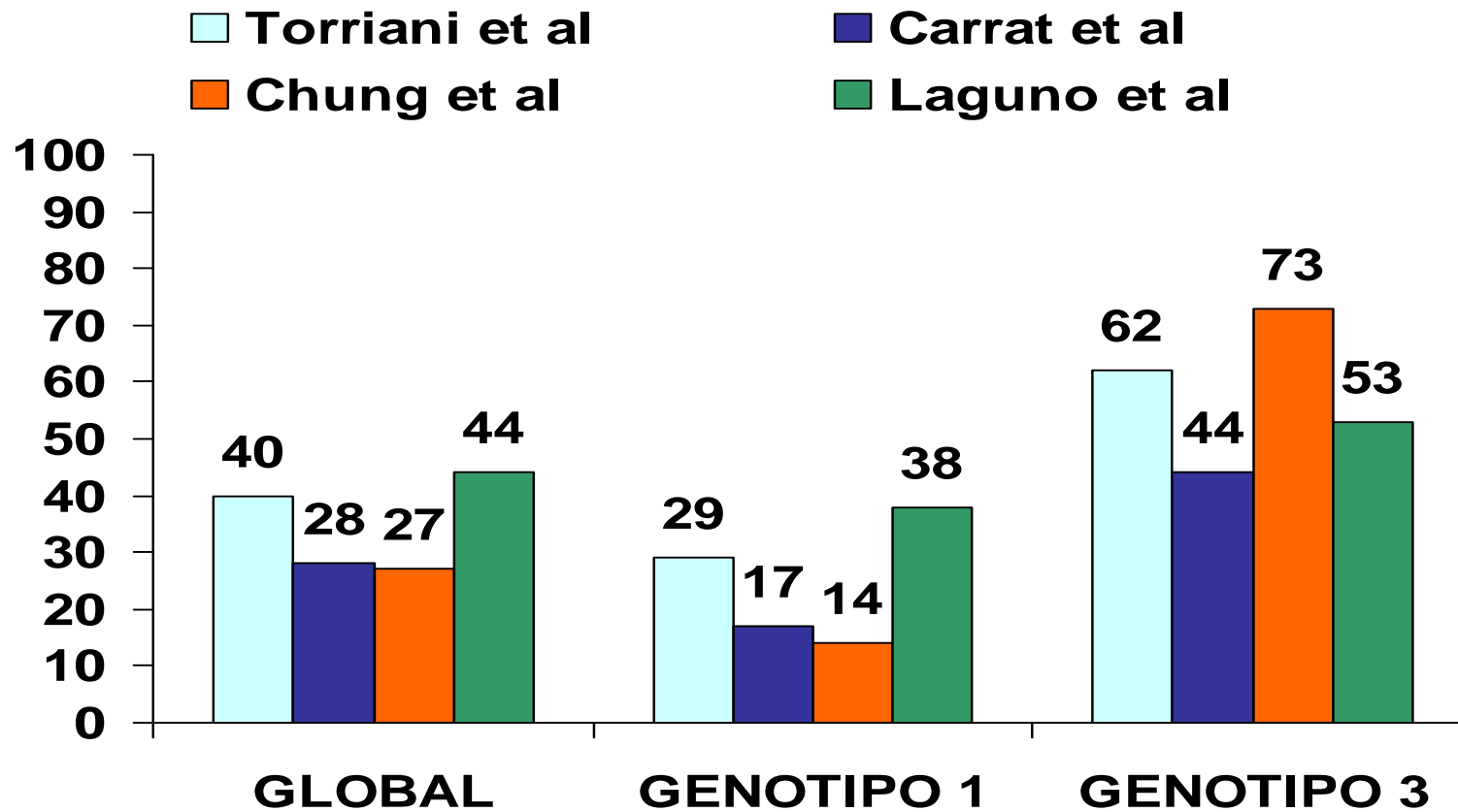


# CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

	Dosis de IFN / Peg-IFN	Dosis de RBV	Duracion tto
<b>Torriani et al</b> (n=868)	3 MU/3x s 180 µg/s	800 mg/d	48 s
<b>Carrat et al</b> (n=412)	3 MU/3xs 1.5 µg/Kg/s	800 mg/d	48 s
<b>Chung et al</b> (n=166)	6 MU/3x sx12s; 3MU/3xs x 36s 180 µg/xs	600 mgx1s 1000 mg/d	48s
<b>Laguno et al</b> (n=95)	3 MU/xs <75 kg: 100 µg/xs >75 kg: 150 µg/xs	800-1200 mg/d	24-48s*

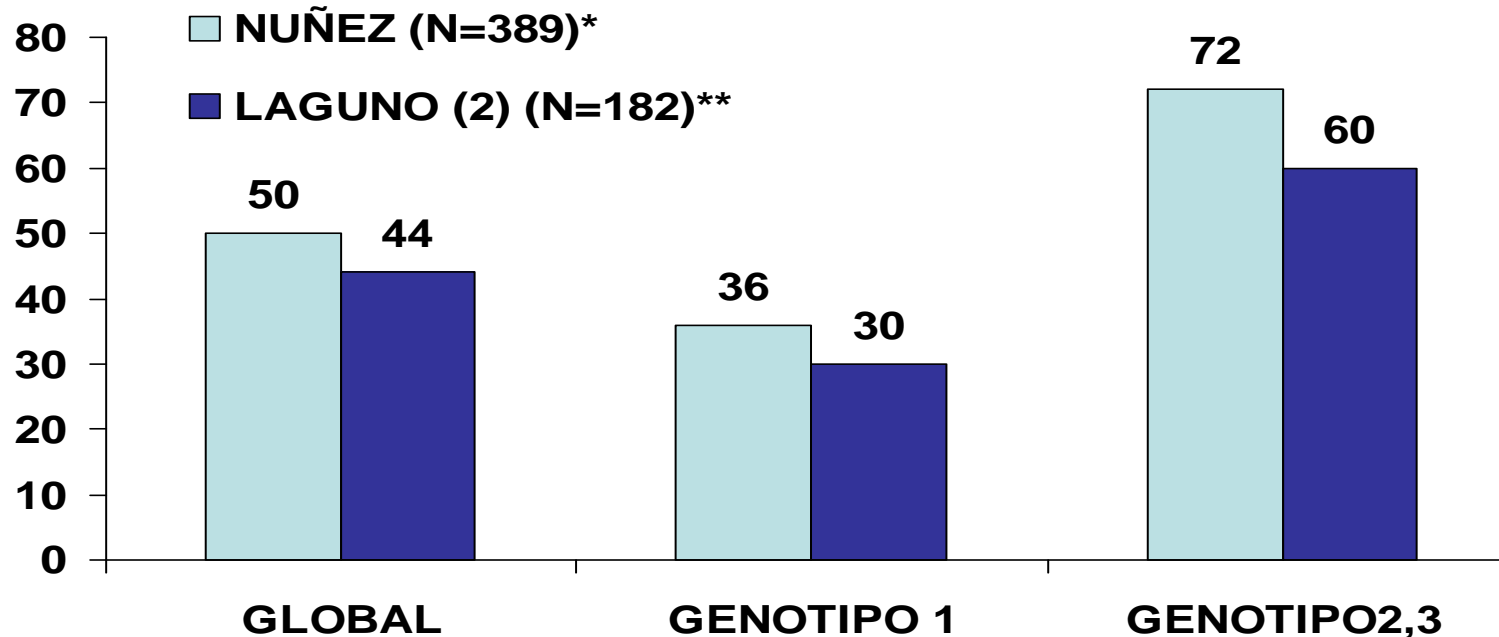
\* De acuerdo a genotipo y carga viral

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC –*eficacia (1)*



Torriani et al. N Engl J Med 2004; 351: 438-50; Carrat F et al. JAMA 2004; 292: 2839-48; Chung RT. N Engl J Med 2004; 351: 451-59; Laguno M et al. AIDS 2004; 18: F27-36

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *dosis de RBV (1)*



Laguno M et al, Hepatology 2009; 49:22-31; Nuñez M et al, AIDS Research Retrovirus 2007;23:972-82

\*Peg-IFN alfa 2 a+ **RBV 1000-1200 mg/dia**. Extensión G1 y 4 : no concluyente

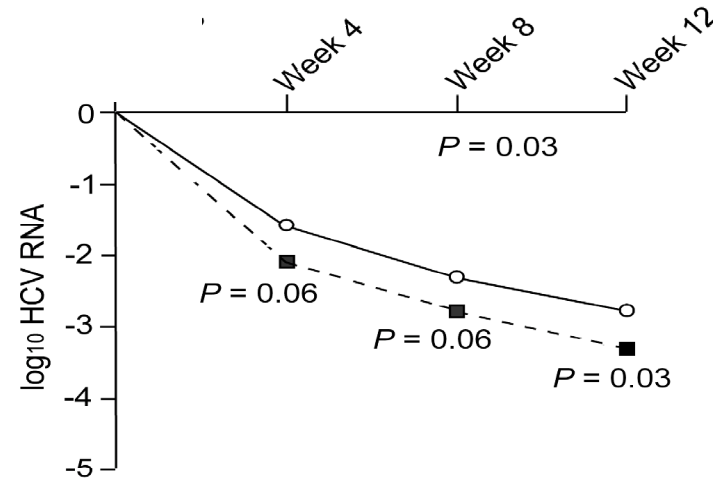
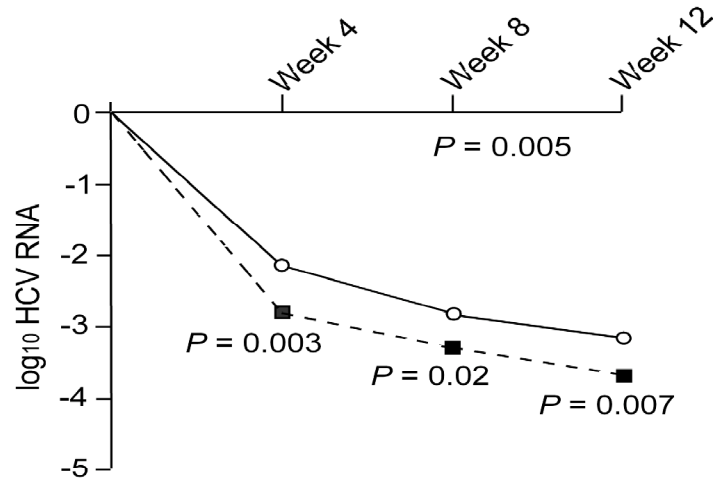
\*\* Peg-IFN alfa 2 a vs Peg-IFN alfa 2b+ **RBV 1000-1200 mg/dia**.

No diferencia significativas en seguridad y eficacia entre los dos Peg-IFN.

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *Dosis de RBV (1)*

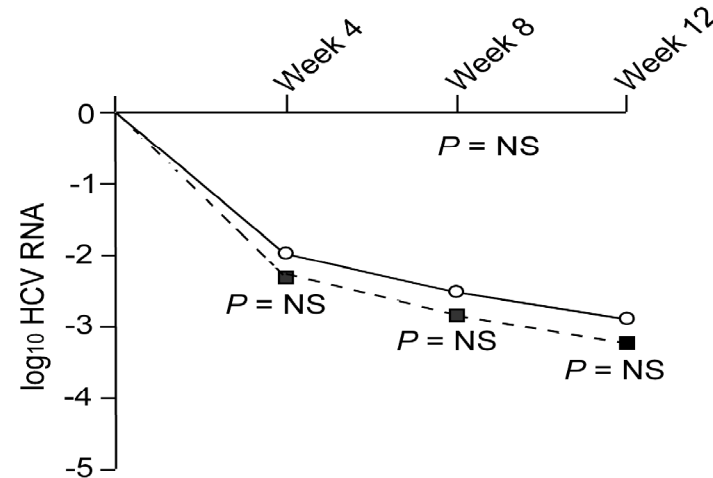
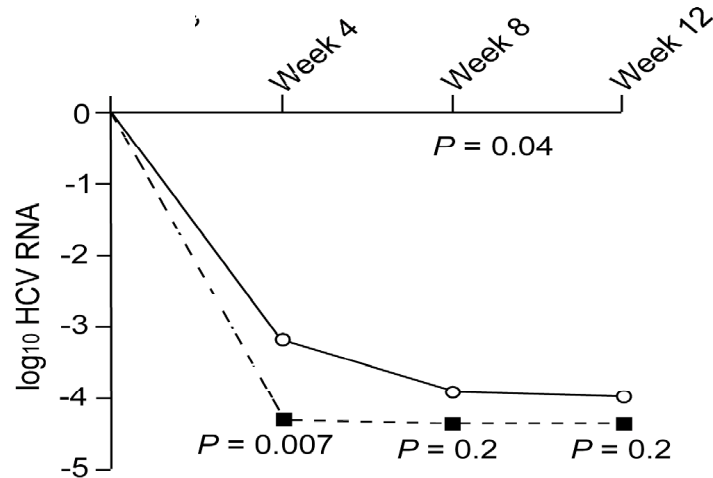
Total N=208 (104 VIH/VHC; 104 VHC+)

G1 N=208 (104 VIH/VHC; 104 VHC+)



G3 N=110 (31 VIH/VHC; 29 VHC+)

G4 N=32 (16 VIH/VHC; 16 VHC+)



○ Coinfected patients  
■ Monoinfected patients

Tural C et al, Antiviral Therapy 2009 (in press)

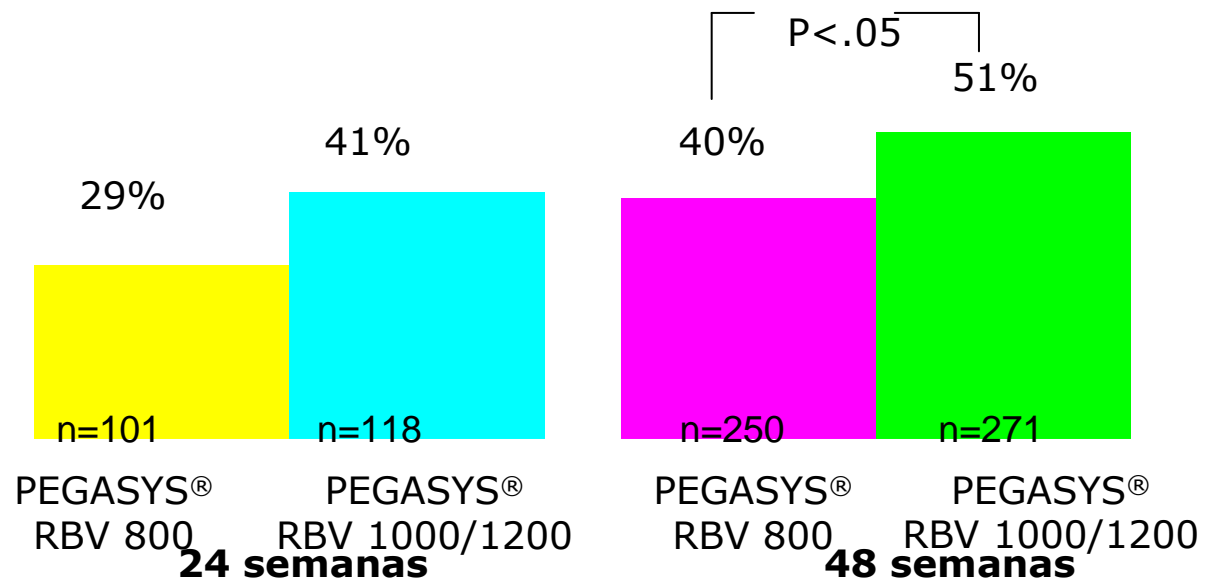


# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *Dosis de RBV (3)*

	VHC+/VIH+ + (n=104)				VHC+ (n=104)				P			
VR	Total (n=104)	G-1 (n=55)	G-2/3 (n=33)	G-4 (n=16)	Total (n=104)	G-1 (n=55)	G-2/3 (n=33)	G-4 (n=16)	Global	G-1	G-2/3	G-4
RVR, n (%)	25 (24)	6 (10.9)	17 (51.5)	2 (12.5)	40 (38.5)	6 (10.9)	29 (87.9)	5 (31.2)	.04	NS	.003	NS
EVR, n (%)	77 (74%)	35 (63.6)	30 (90.9)	12 (75)	95 (91.3)	48 (87.3)	33 (100)	14 (87.5)	.001	.004	NS	NS
EOTR n(%)	65 (62.5)	26 (47.3)	29 (87.9)	10 (62.5)	90 (86.5)	44 (80)	33 (100)	13 (81.2)	.0001	.001	NS	NS
NR, n (%)	39 (37.5)	29 (52.7)	4 (12.1)	6 (37.5)	14 (13.5)	11 (20)	0 (0)	3 (18.7)	.0001	.001	NS	NS
Relaps e,n (%)	20 (19.2)	11 (20)	5 (15.1)	4 (25)	20 (19.2)	13 (23.6)	4 (12.1)	3 (18.7)	NS	NS	NS	NS
SVR, n (%)	45 (43.3)	15 (27.3)	24 (72.7)	6 (37.5)	70 (67.3)	31 (56.4)	29 (87.9)	10 (62.5)	.0005	.003	NS	NS

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *Consenso en cuanto a dosis de Rbv y duración de tratamiento*

- La dosis de ribavirina debe ser ajustada al peso (1000-1200 mg/día) independientemente de genotipo del VHC\*

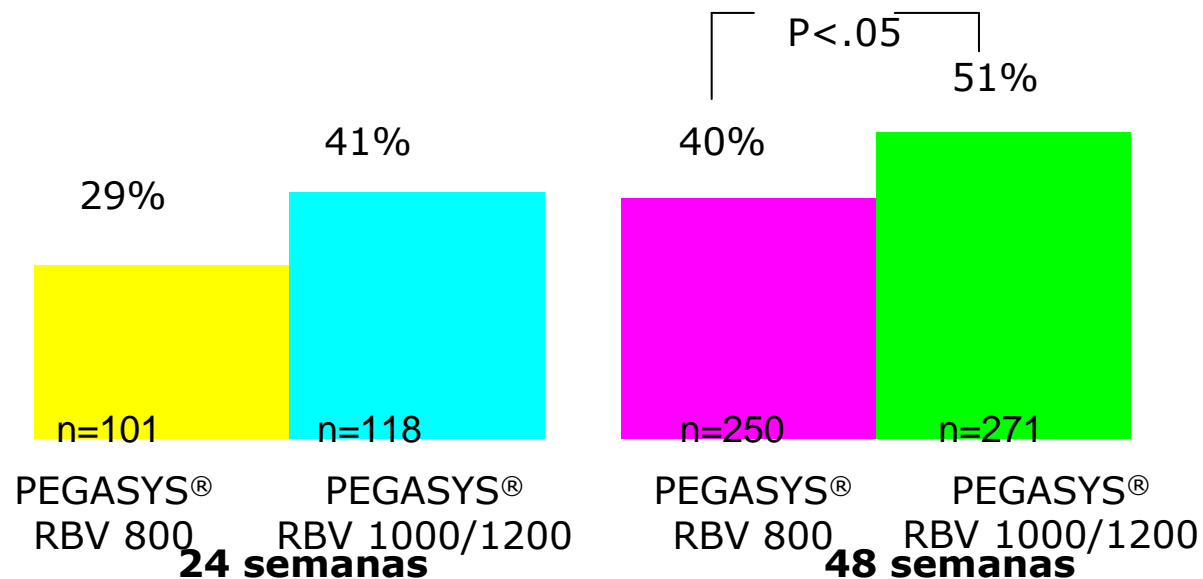


\*Hadziyannis ,Ann Int Med 2003

Guidelines HBV-HCV EACS, 2007, Soriano AIDS, 2007

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *Consenso en cuanto a dosis de Rbv y duración de tratamiento*

- La dosis de ribavirina debe ser ajustada al peso (1000-1200 mg/día) independientemente de genotipo del VHC\*



- La duración del tratamiento debe ser de 48 semanas, independientemente de los genotipos con algunas excepciones basadas en los cambios del RNA del VHC a lo largo del tratamiento

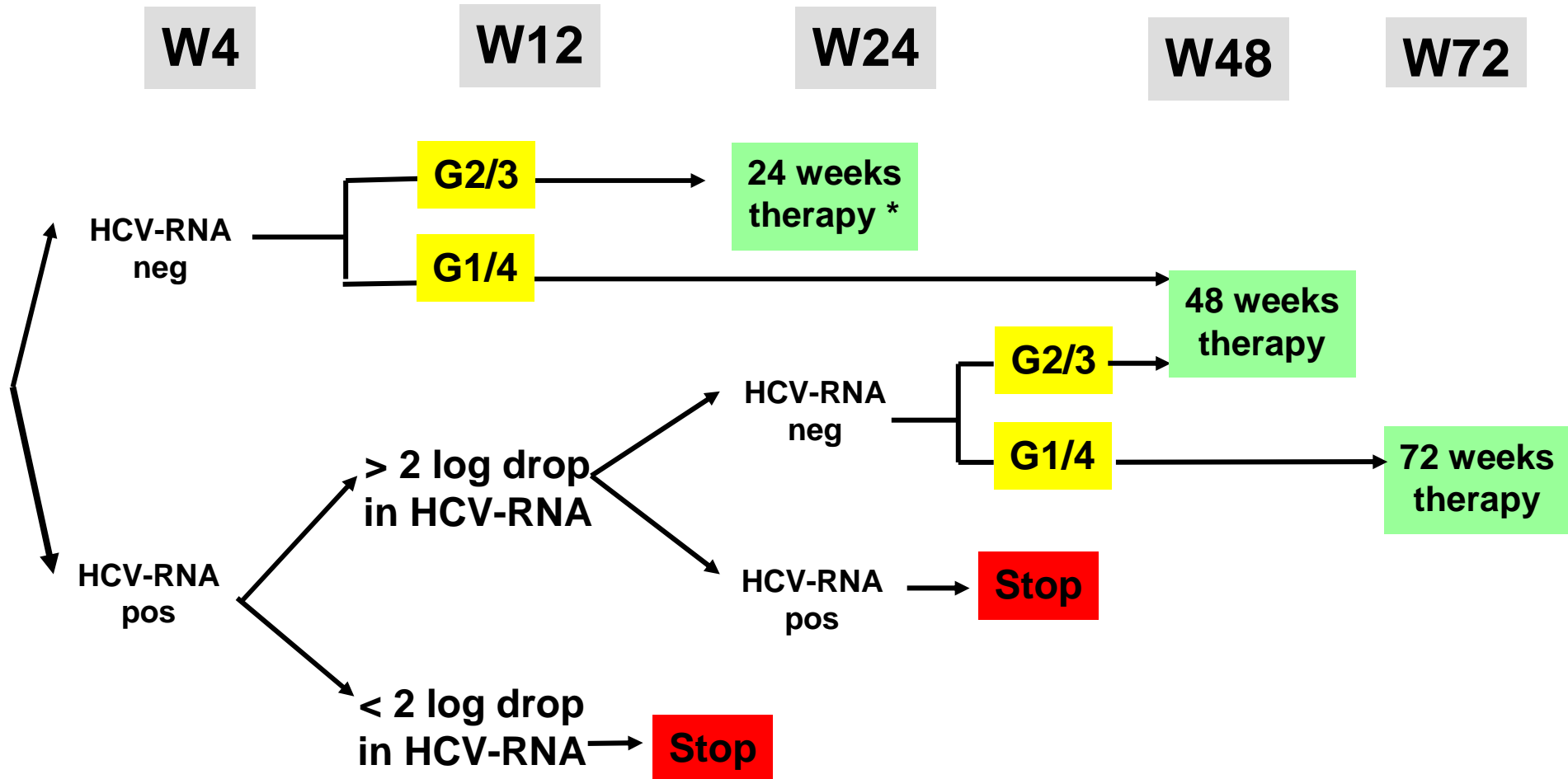
\*Hadziyannis, Ann Int Med 2003

Guidelines HBV-HCV EACS, 2007, Soriano AIDS, 2007

**TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO *vih-vhc-cambios del RNA del VHC en predecir la rvs***

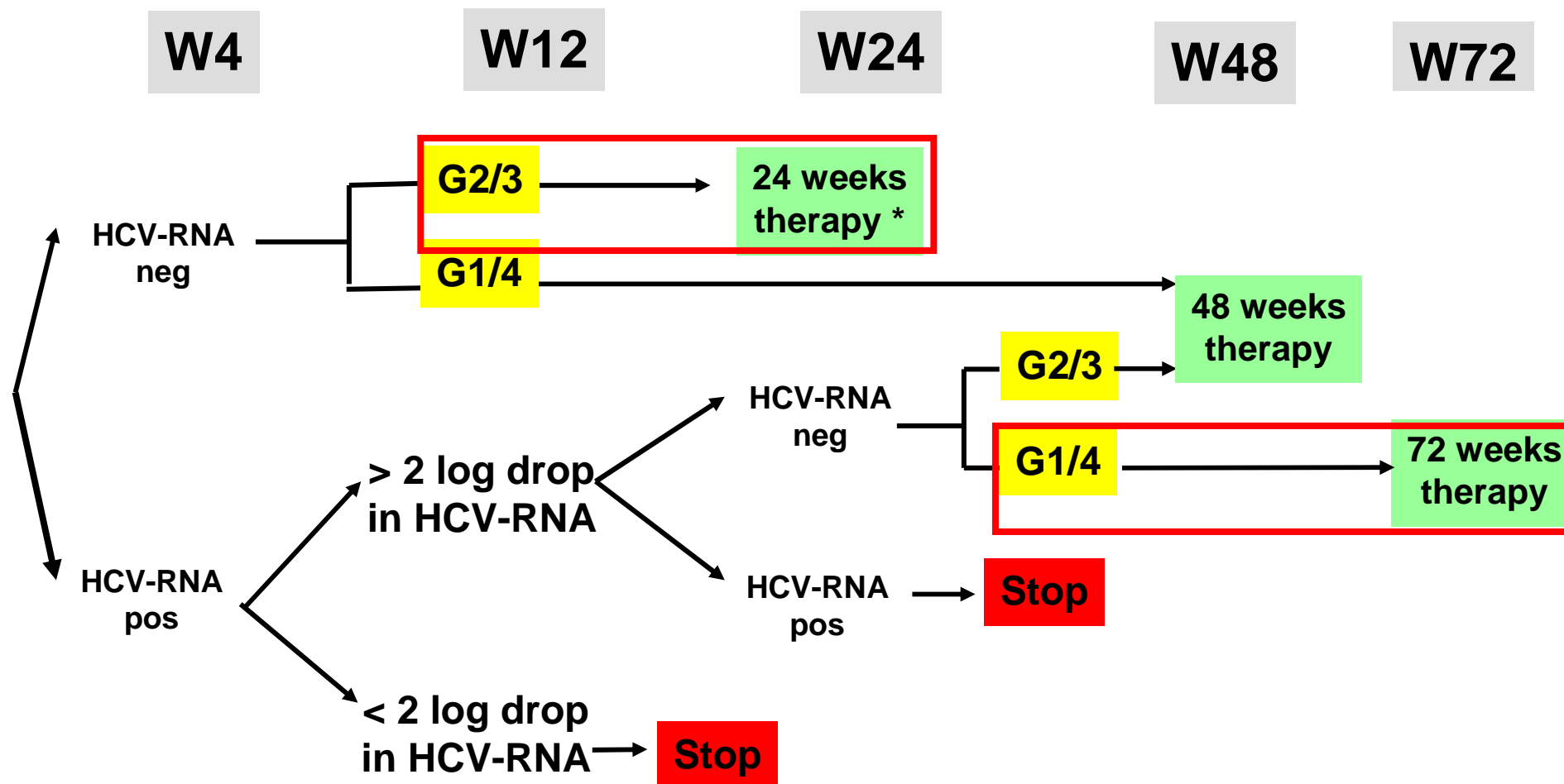
	VR n (%)		VPP (%)		VPN(%)	
	G1	G2/3	G1	G2/3	G1	G2/3
<b><u>s_4</u></b>						
<b>≥1-log</b>	119 (68)	83 (87)	39	70	93	92
<b>≥2-log</b>	71 (40)	76 (80)	58	74	90	84
<b>HCV RNA -</b>	22 (13)	35 (37)	<b>82</b>	<b>94</b>	79	57
<b><u>s_12</u></b>						
<b>≥1-log</b>	148 (84)	89 (94)	34	66	96	100
<b>≥2-log</b>	110 (63)	84 (88)	45	70	<b>98</b>	<b>100</b>
<b>HCV RNA -</b>	60 (34)	68 (72)	70	82	92	89

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *Consenso en cuanto a duración de tratamiento*



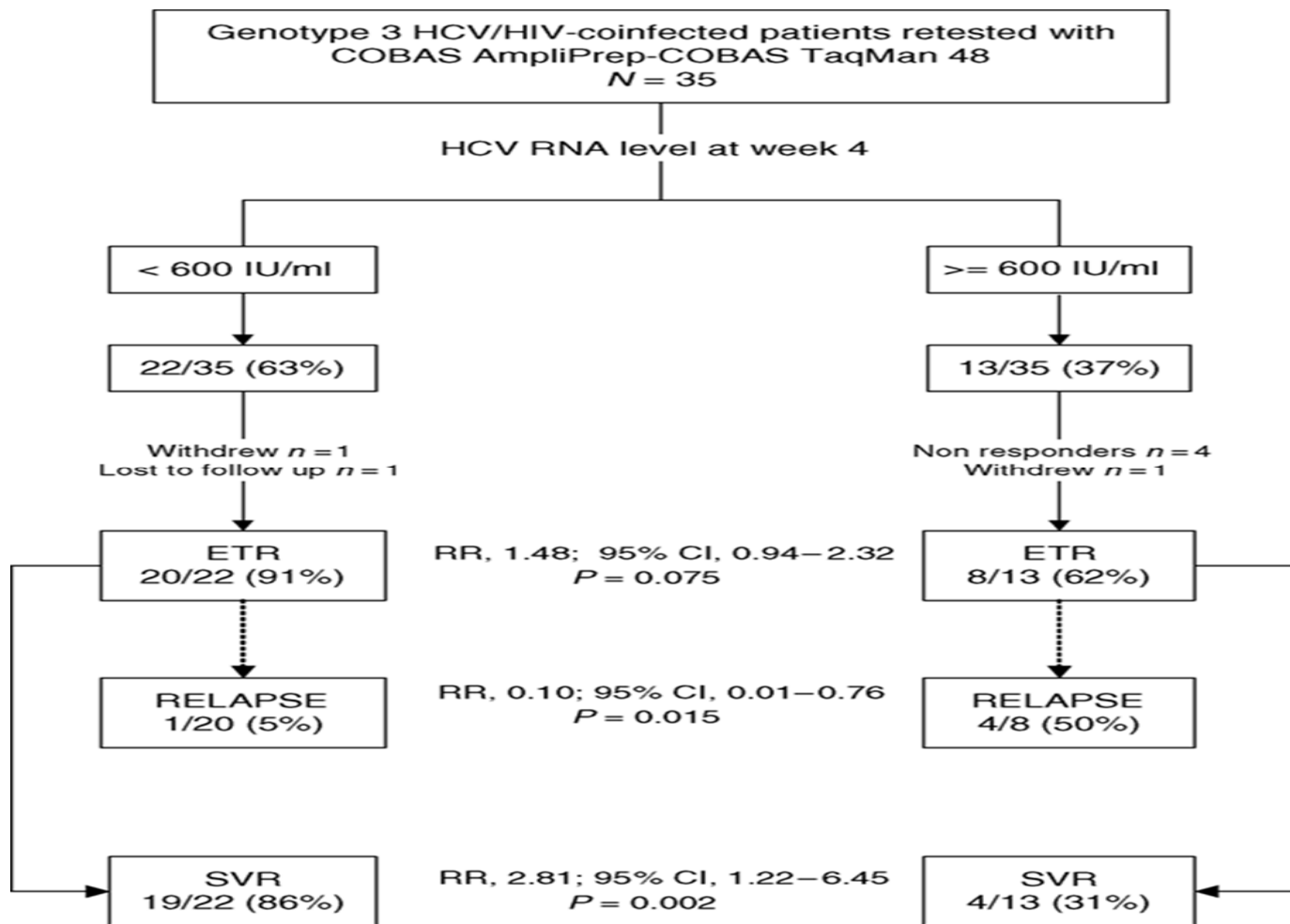
\* Pacientes con RNA VHC bajos y F0-F2

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *Consenso en cuanto a duración de tratamiento*



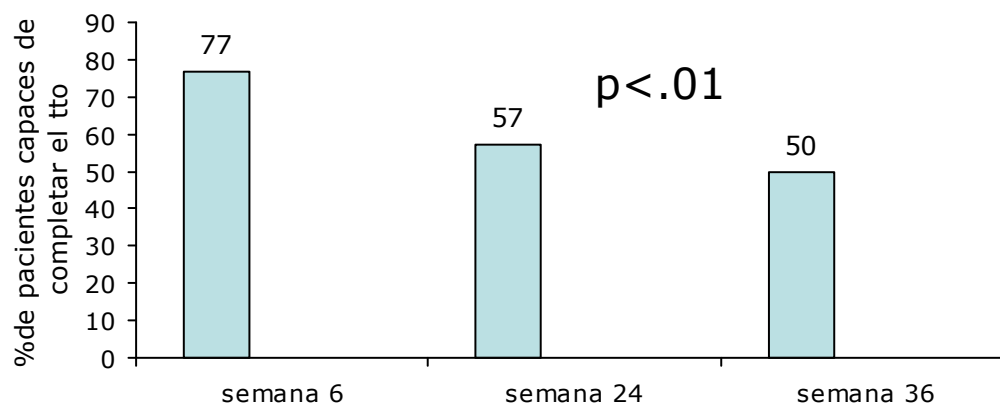
\* Pacientes con RNA VHC bajos y F0-F2

# IMPACTO DE LA RR A LA SEMANA 4 SOBRE LA TASA DE RECIDIVAS EN PACIENTES VIH+VHC+ G3 TRATADOS X6 MESES



# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *Duración del tratamiento*

	Uriel et al <sup>1</sup>	Fuster et al <sup>2</sup>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	Extensión del tratamiento hasta las 72 semanas si RNA VHC >600 copias/ml a la semana 24	Extensión de tratamiento hasta las 72 semanas si no conseguía RVP
<b>TIPO DE INTERFERÓN</b>	Peginterferon-alfa-2b	Peginterferon-alfa-2a
<b>DOSIS DE RBV</b>	800-1400 mg/day	800 mg/day
<b>% DE G1 VHC</b>	80%	46%
<b>RVP</b>	43%	64%
<b>RFT</b>	35%	53%
<b>% de pacientes que abandonaron el tratamiento durante el periodo de extensión</b>	52.5%	65%

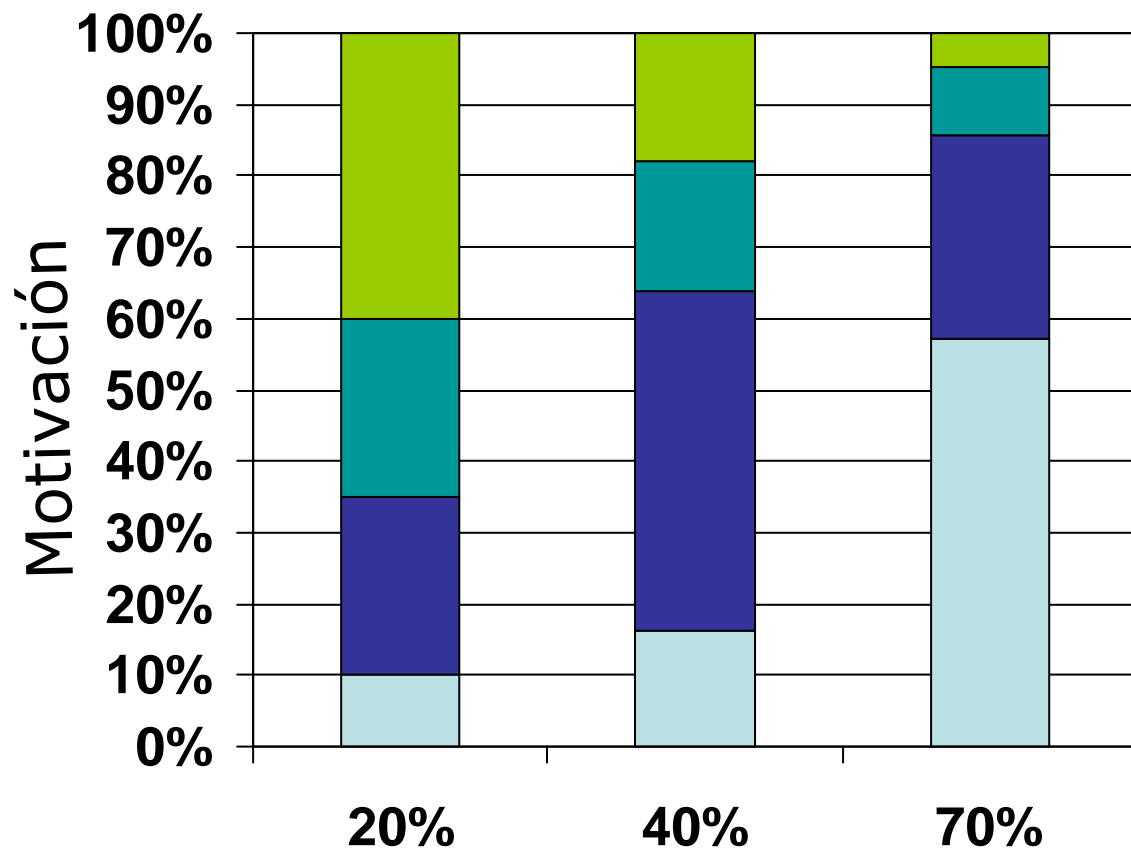


<sup>1</sup>CROI 2006; <sup>2</sup>Antiviral Therapy 2006



# INFLUENCIA DE LA PREDISPOSICIÓN A RECIBIR TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN POR EL VHC EN PACIENTES DROGADICTOS

- NEGATIVA A RECIBIR TRATAMIENTO
- MEDIANA PREDISPOSICIÓN
- BUENA PREDISPOSICIÓN
- MUY BUENA PREDISPOSICIÓN



# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *Factores predictores de respuesta* (1)

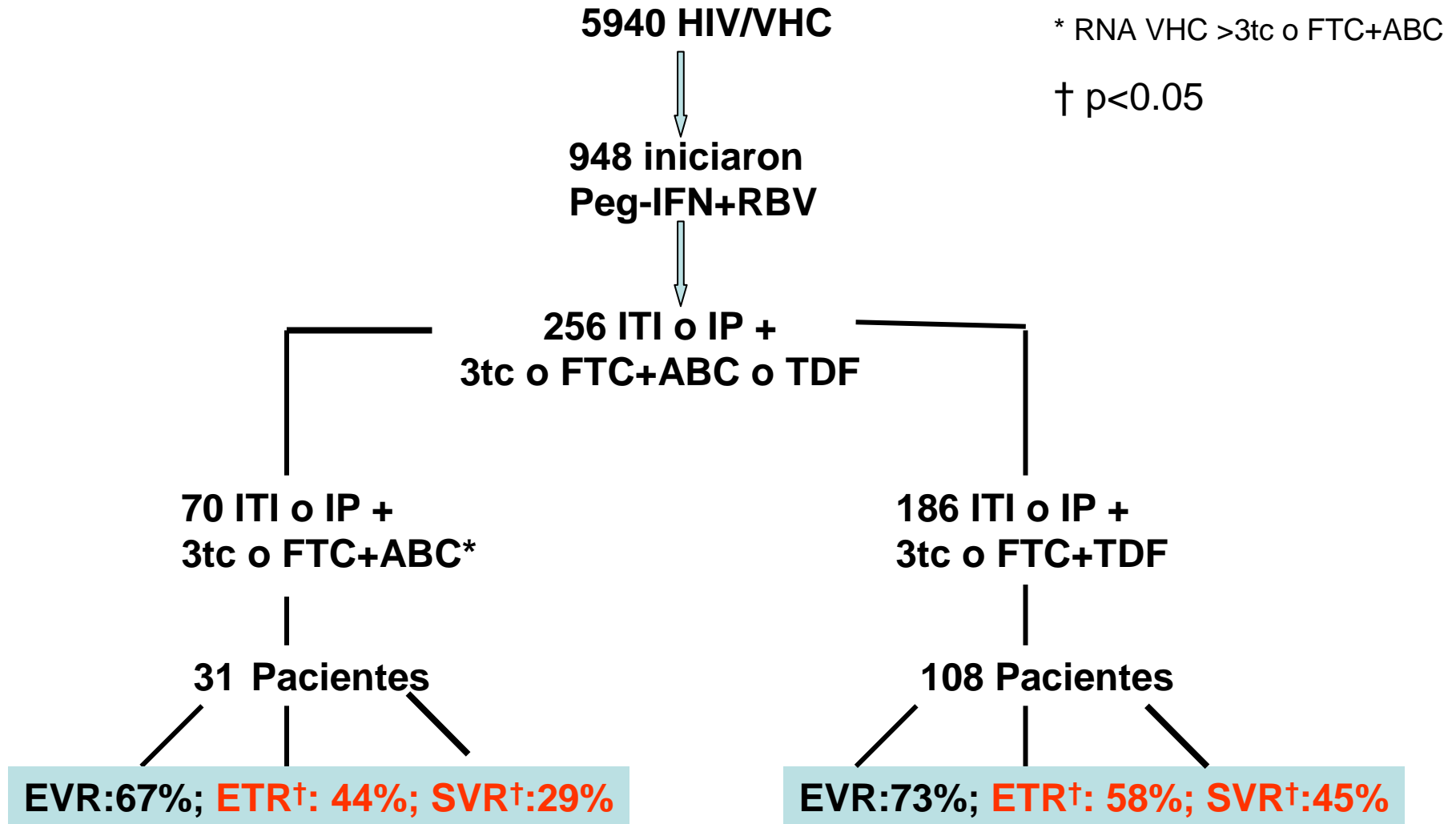
## FACTORES BASALES

- **Relacionados con el VHC**
  - ✓ Genotipo del VHC
  - ✓ Carga viral del VHC
- **Relacionados con la hepatopatía**
  - ✓ Grado de fibrosis
  - ✓ Esteatosis hepática.RI
  - ✓ Hepatopatías de otro origen
- **Relacionados con el paciente**
  - ✓ Edad, Raza
  - ✓ Peso
  - ✓ Ingesta de alcohol
- **Relacionados con la infección por el VIH**
  - ✓ Linfocitos CD4
  - ✓ Tratamiento antirretroviral??

## FACTORES TRAS EL INICIO DEL TTO

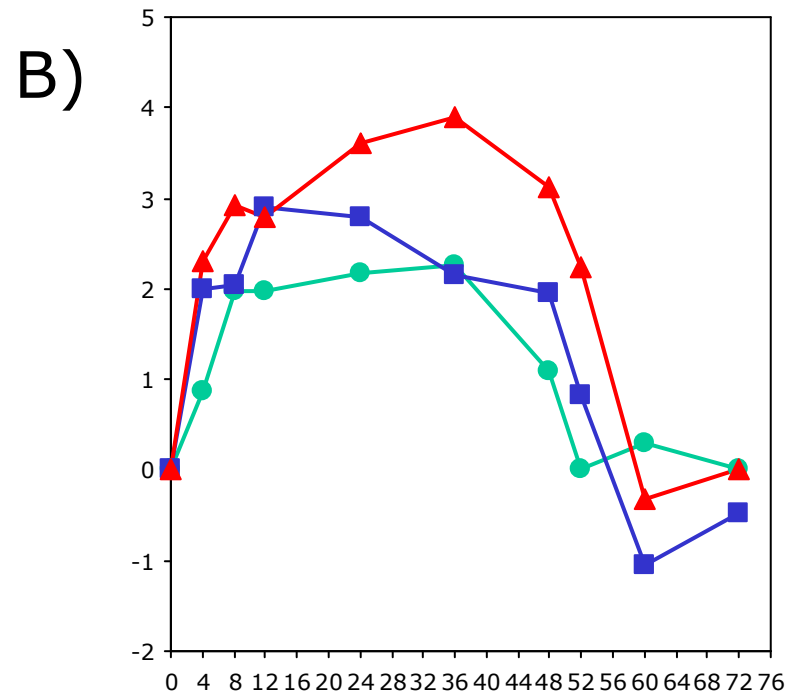
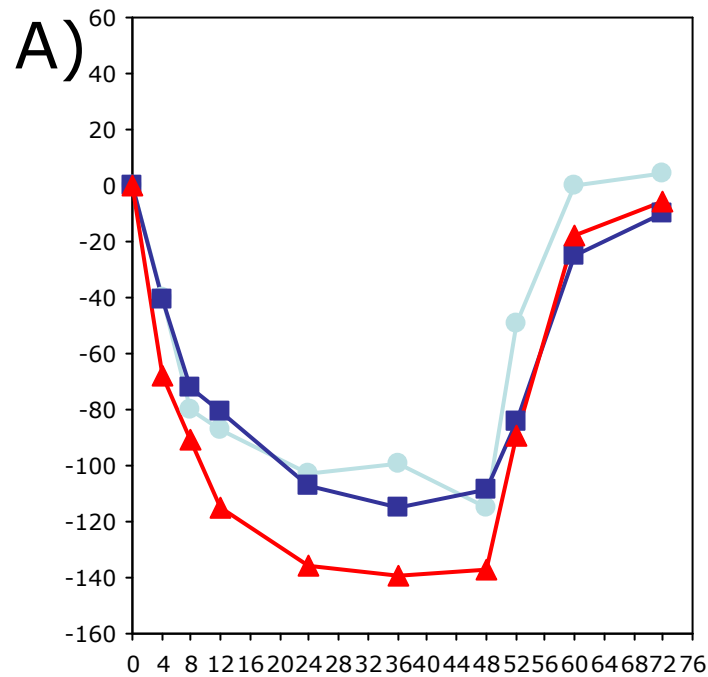
- ✓ Respuesta virològica rápida
- ✓ Respuesta virològica precoz
- ✓ Niveles de RBV???

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH-VHC – *Factores predictores de respuesta* (2)



## ▪ LA SEGURIDAD DE ESTE TRATAMIENTO (1)

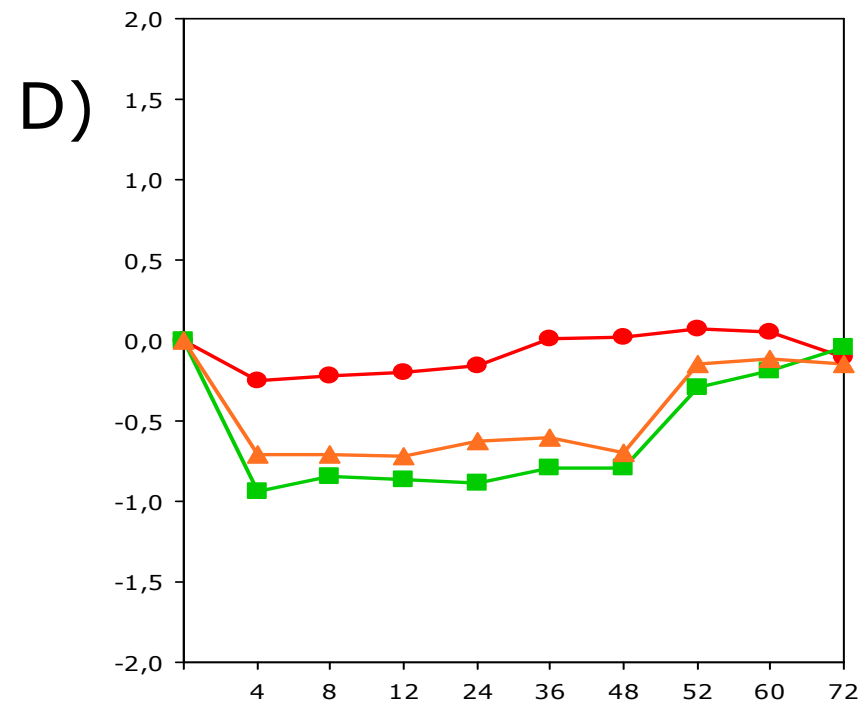
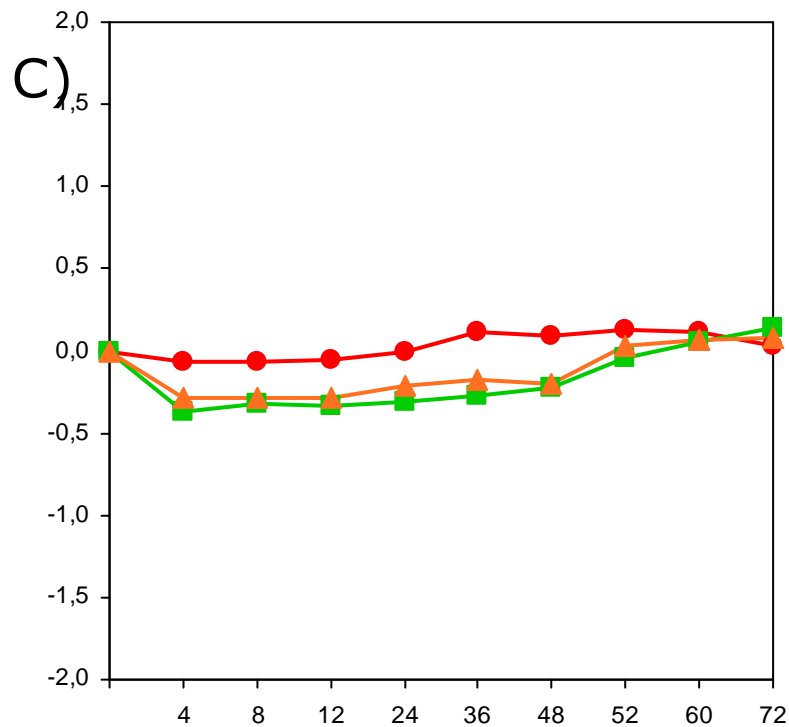
- IFN alfa-2a 3 MIU + RBV 800 mg (n = 174)
- PEGASYS (40 kDa) 180 ug + Placebo (n = 196)
- ▲— PEGASYS (40 kDa) 180 ug + COPEGUS 800 mg (n = 217)



Cambios en el número absoluto (A) y porcentaje de CD4 (B)

## ▪ LA SEGURIDAD DE ESTE TRATAMIENTO (2)

- IFN alfa-2a 3 MIU + RBV 800 mg (n = 174)
- PEGASYS (40 kDa) 180 ug + Placebo (n = 196)
- ▲ PEGASYS (40 kDa) 180 ug + COPEGUS 800 mg (n = 217)



Cambios en el nivel del RNA del VIH-1 en la totalidad de los pacientes (C) Y en los pacientes con RNA detectable (D)

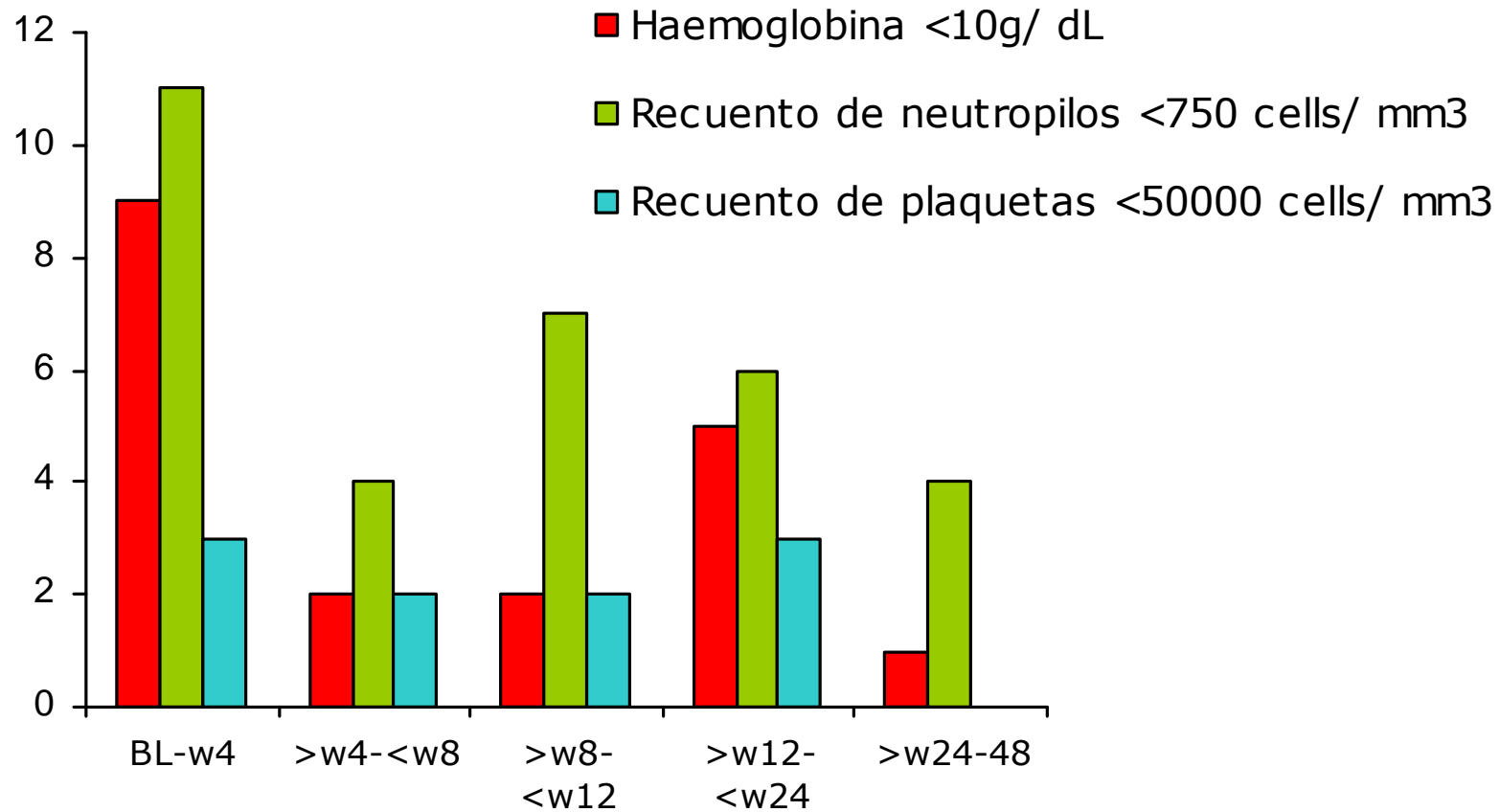
*Torriani et al. New Engl J Med, 2004*

## ▪ LA SEGURIDAD DE ESTE TRATAMIENTO (3)

	IFN alfa-2a + RBV  (n = 285)	PEGASYS (40 kDa) + Placebo  (n = 286)	PEGASYS (40 kDa) + COPEGUS  (n = 288)
Fatiga	36%	36%	40%
Fiebre	32%	35%	41%
Cefalea	34%	29%	35%
Mialgias	27%	29%	32%
Nauseas	19%	19%	22%
Insomnio	23%	16%	19%
Astenia	23%	20%	26%
Depresión	20%	16%	20%

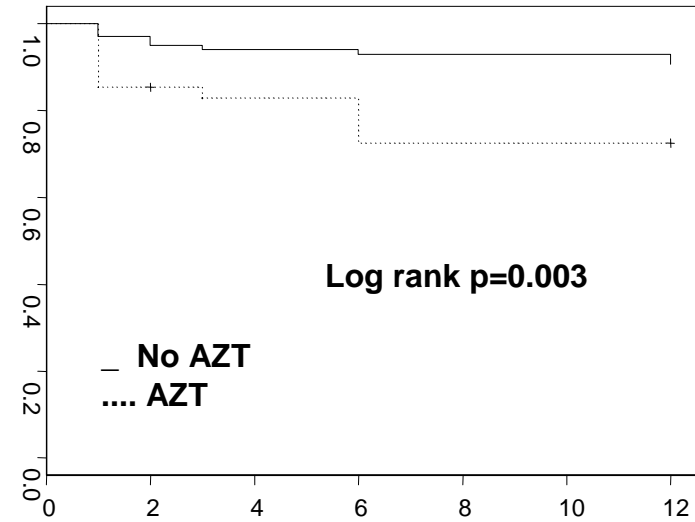
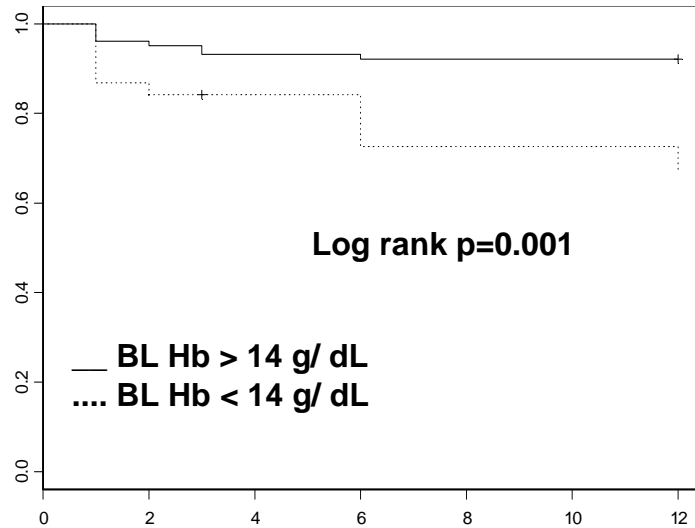
\* Posible o probablemente relacionados

## ▪ LA SEGURIDAD DE ESTE TRATAMIENTO (4)

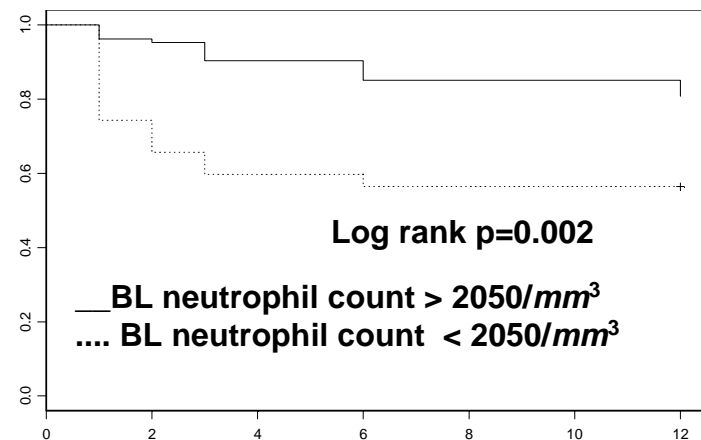
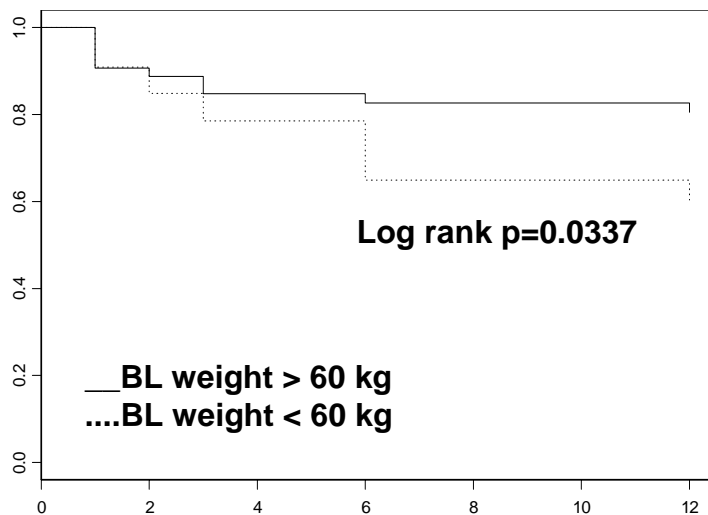


## ▪ LA SEGURIDAD DE ESTE TRATAMIENTO (5)

HB <10g/dL DURANTE EL TTO

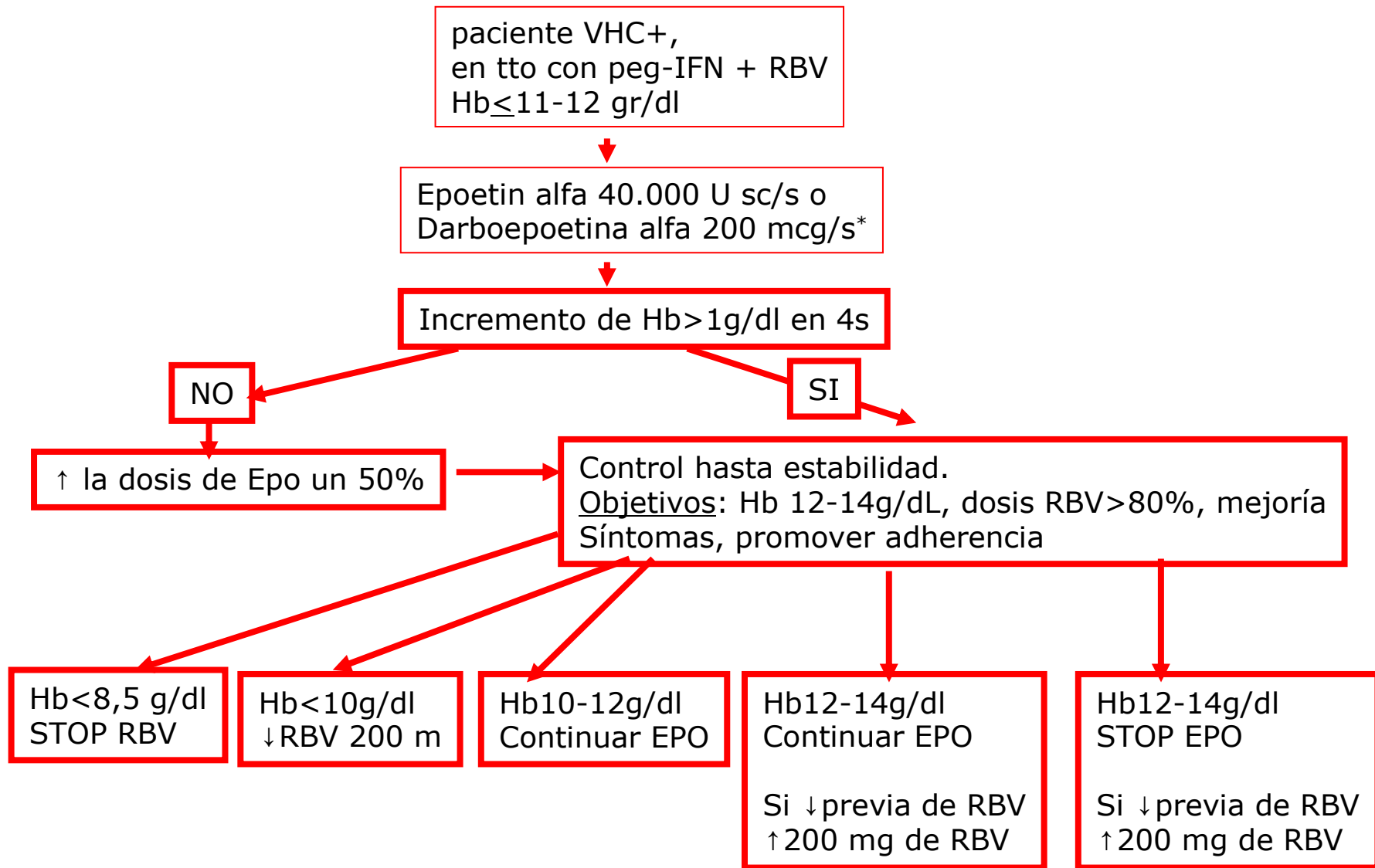


RECUENTO DE NEUTRÓFILOS <750 cél/mm<sup>3</sup> DURANTE EL TTO



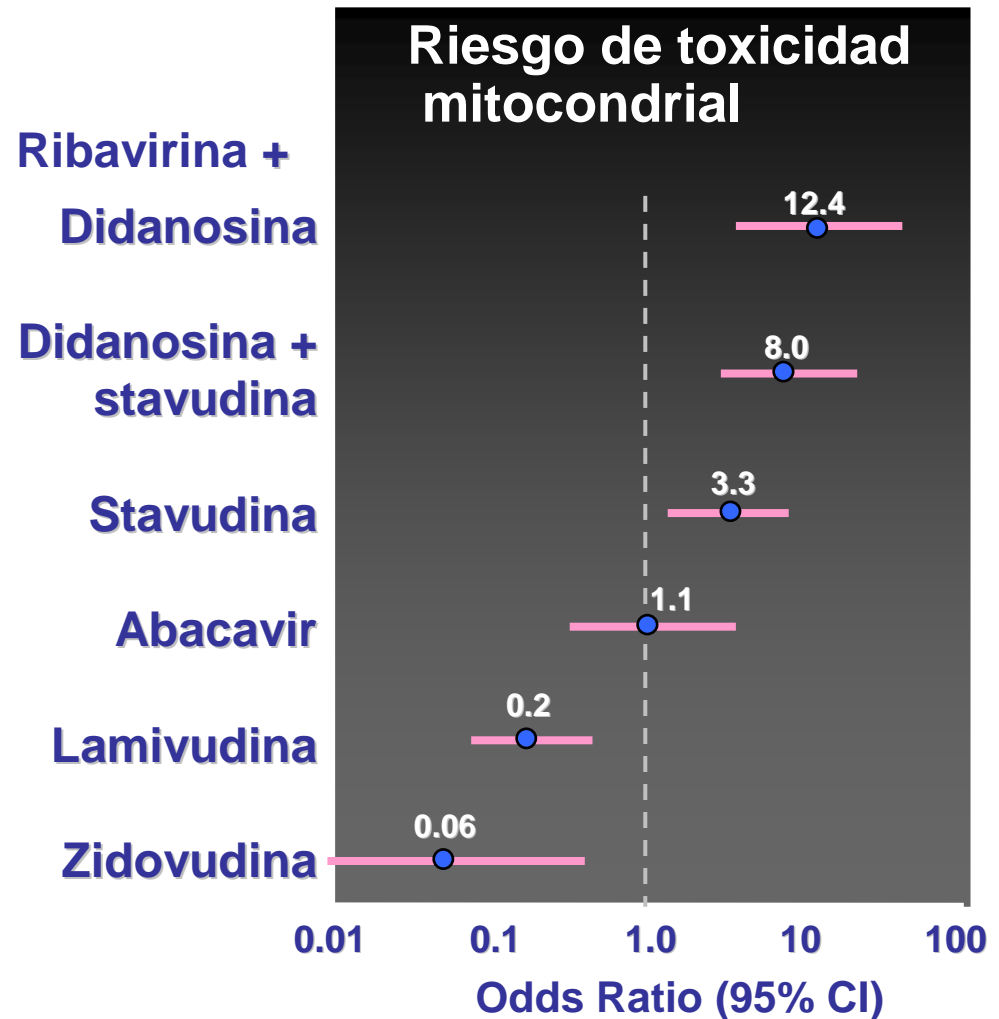


# ALGORITMO PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR DOSIS ALTAS (ÓPTIMAS) DE RIBAVIRINA



## ▪ LA SEGURIDAD DE ESTE TRATAMIENTO (6)

- US FDA Adverse Event Reporting System (2002)
  - Pacientes VIH+/VHC+
    - Ribavirina + NRTIs
- 31 casos (58 efectos adversos) sugestivos de toxicidad mitocondrial
  - Pancreatitis o incremento de los niveles de lipasa
  - Acidosis láctica
  - Esteatosis hepática
  - Elevación de la creatinina, neuropatía, fallo multiorgánico



## ▪ LA SEGURIDAD DE ESTE TRATAMIENTO (7)

- **14 casos de decompensación hepática (1.6%)**
  - Todos cirróticos
  - 13/14 dentro 24
  - 6 muertes
- **Los pacientes VIH/VHC con marcadores de cirrosis deben ser controlados de estrechamiento durante el tratamiento con interferon.**

<b>Riesgo de descompensación hepática</b>		
	Odds Ratio	P Value
Incremento de Nivel de bilirubin total	1.12	<0.001
Fosfatasa alcalina	1.02	<0.001
Disminución de Nivel de albúmina	0.83	<0.002
Nivel de Plaquetas	0.96	<0.001
Nivel de Hemoglobina	0.53	<0.001
<b>Tratamiento con ddI</b>	<b>4.06</b>	<b>&lt;0.03</b>