

Caso clínico:
**Mujer de 35 años que acude para
valoración inicial de infección VIH**

Iris de la Rocha Vedia

HGU Ciudad Real

Isabel Ríos Holgado

HUPM Cádiz

Coordinador

Miquel Aranda

Antecedentes

- **Familiares:** Madre diabética tipo 2. Padre fallecido de muerte súbita a los 45 a
- **Personales:** Fisiologismo normal. Aborto voluntario a los 21 años. Fumadora de 20 cig/día. No otros hábitos tóxicos.
- **Patológicos:** Sd. Mononucleósico con afectación hepática a los 28 años. No controles posteriores.
- **Epidemiológicos:** Promiscuidad heterosexual hasta los 30 años. Desde entonces pareja estable. Ejecutiva de una multinacional.

Situación Clínica

- Asintomática
- Exploración normal.

Exploraciones complementarias

- Hemograma normal.
- Bioquímica: Colesterol total 290 mgs%, resto normal.
- Serología VHC positiva
- RNA-VIH: 90000 cop/mL
- Linfocitos CD4+: 20% 400 cels/mL

¿Solicitarías alguna otra determinación
analítica o exploración
complementaria?

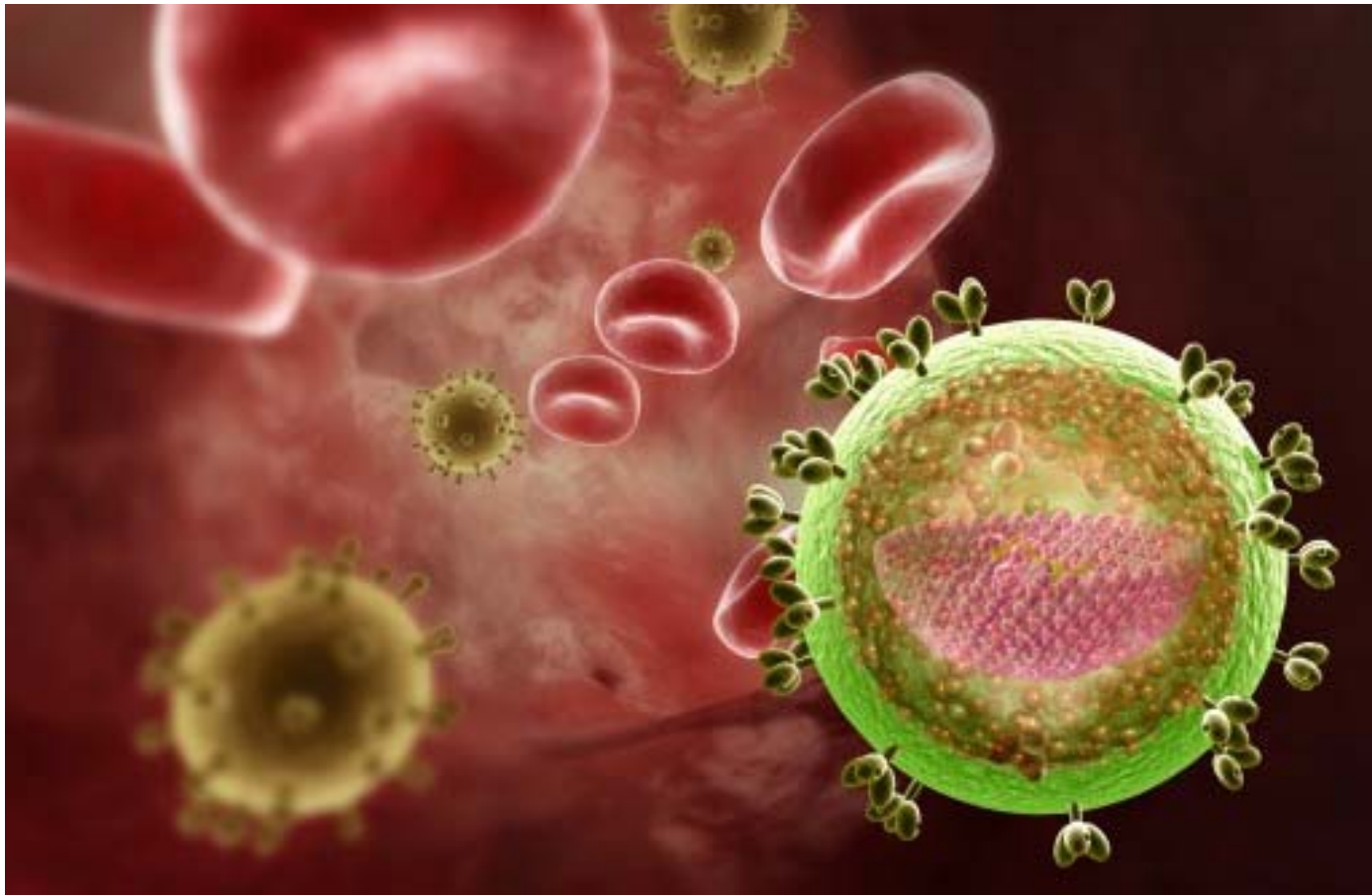
Exploraciones complementarias (I)

- Confirmación de serología de VIH
- Recuento de CD4
- Carga viral de VIH
- Analítica completa
- ECG y radiología de tórax
- HLA B5701
- Prueba de resistencias a fármacos

Exploraciones complementarias (II)

- Infecciones de transmisión sexual (lúes, citología anal/cervical, cribado de VPH)
- Hepatitis A y B
- Carga viral VHC
- Mantoux
- Otras pruebas

Dar prioridad al diagnóstico de Co-Infección



El VHC puede actuar como cofactor de progresión de la infección VIH

1. El estímulo inmunológico que supone la presencia de una infección crónica/replicación podría aumentar la replicación del VIH
2. La infección por VHC puede **favorecer la depleción de la inmunidad celular (CD4)** y parcialmente puede **bloquear la respuesta inmune secundaria al TAR**
3. Puede impedir el beneficio del TAR por la mayor incidencia de toxicidad.
4. El VIH incrementa el riesgo de fibrosis hepática avanzada.

Procedimientos diagnósticos

Diagnóstico de hepatitis C

Ac-VHC (positivo 1-5 meses tras la infección, raramente se negativiza con la inmunosupresión).

Niveles de ARN-VHC ⁽ⁱ⁾ (importante para predecir la respuesta al tratamiento)

Grado de lesión hepática

Grado de fibrosis (p.ej. Fibroscan, biopsia hepática, marcadores serológicos de fibrosis ⁽ⁱⁱ⁾).

Función hepática (p.ej. coagulación, albúmina, CHE).

Ecografía cada 6 meses en cirróticos (gastroscopia en el momento del diagnóstico de cirrosis y cada 1-2 años posteriormente).

Antes de tratamiento anti-VHC

Genotipo VHC y niveles séricos de ARN-VHC.

IL28B

Autoanticuerpos (ANA, LKM1) ⁽ⁱⁱⁱ⁾

TSH, autoanticuerpos tiroideos.

Vigilancia del tratamiento anti-VHC

Hemograma y enzimas hepáticas cada 2-4 semanas.

ARN-VHC en la semana 4 (para evaluar RVR), semanas 12, 24, 48, (72 en caso necesario) y 24 semanas tras finalizar el tratamiento anti-VHC.

Cifra de CD4 cada 12 semanas.

TSH cada 12 semanas.

¿Comenzarías Tratamiento
Antirretroviral?

¿Por qué comenzar TAR en esta
paciente?

1. Prevención de transmisión sexual



Iniciar TAR

Diferir TAR

TAR disminuye transmisión del VIH a parejas de infectados
(EC y estudios observacionales)

RECOMENDACIÓN: INICIAR TAR (A1)

2. En Pacientes con CD4 350-500 cels/mm³ el TAR aumenta la supervivencia

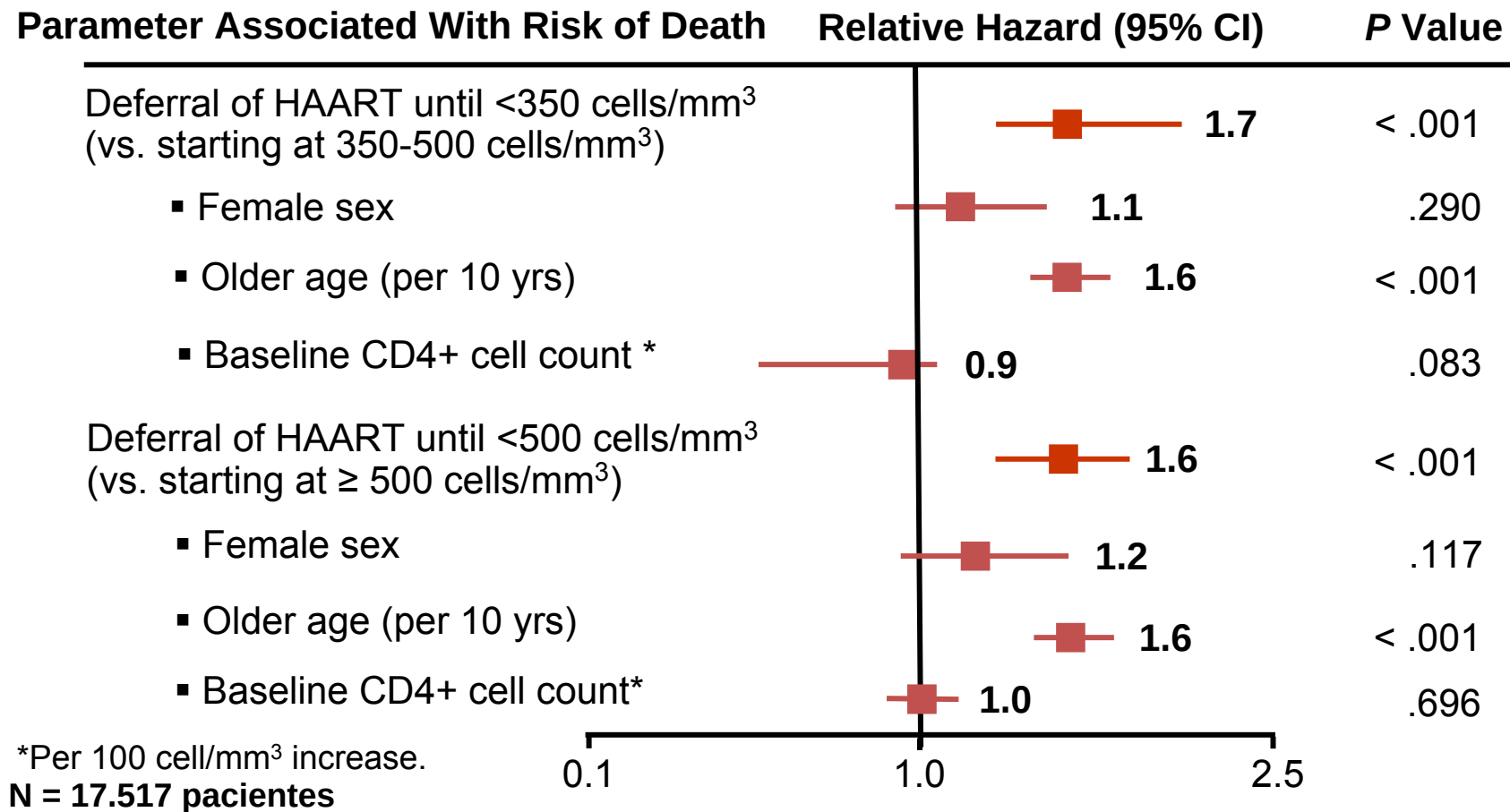
COHORTES

- NA- ACCORD
- ART-Cohort Collaboration
- HIV Casual Collaboration
- CASCADE Collaboration

Análisis secundarios de Ensayos clínicos

- SMART
- HPTN 052

Estudio NA-ACCORD



3. Pacientes con CD4 350-500 cels/mm³



TAR disminuye mortalidad/progresión de enfermedad en EC y estudios observacionales

RECOMENDACIÓN: INICIAR TAR (AII)

4. Prevención de transmisión vertical



TAR disminuye transmisión del VIH en el embarazo (EC y estudios observacionales)
RECOMENDACIÓN: INICIAR TAR (A1)

5. Riesgo Cardiovascular

- Infección VIH no tratada incrementa el RCV
- En 2 EC Interrupción del TAR asociada a incremento de marcadores de inflamación y coagulabilidad (1,2)
- SMART: Eventos cardiovasculares mas frecuentes en brazo de TAR diferido (3)
- La asociación entre viremia/disfunción endotelial/inflamación/incremento de RCV con interrupciones del TAR sugieren que el TAR precoz puede reducir el RCV.
- TAR mejora la función endotelial
- **Iniciar TAR en sujetos con significativo RCV (B-II)**

1.- AIDS 2009;23:929-939. 2.- PLoS Med 2008;5:e203. 3.- N Engl J Med. 2006;355:2283-2296.

DECISION: Iniciar TAR



Iniciar TAR

Diferir TAR

Tabla 1. Recomendaciones sobre el momento de Inicio del TAR, DHHS 12 de febrero 2013.

1.- Se recomienda el TAR en todo paciente infectado por el VIH para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad. La fuerza de la recomendación varía en función del recuento de CD4+:

- CD4+ <350 células/mm³ (AI)
- CD4+ entre 350 y 500 células/mm³ (AII)
- CD4+ >500 células/mm³ (BIII)

2.- También se recomienda TAR para pacientes infectados por el VIH para disminuir la transmisión del retrovirus. La fuerza de la recomendación varía en función del riesgo de transmisión:

- Transmisión perinatal (**AI**)
- Transmisión heterosexual (**AI**)
- Otras (**AIII**)

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional. Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Momento de Inicio del TAR:

GESIDA Enero de 2013

Tabla 3. Indicaciones de TAR en pacientes asintomáticos con infección crónica por el VIH†

Linfocitos CD4	Indicación	Nivel evidencia
≤500	Recomendar	A-I/B-I*
>500	Considerar**	B-III

†Se recomendará siempre, independientemente de la cifra de linfocitos CD4⁺, en la mujer embarazada, en caso de parejas sero-discordantes con alto riesgo de transmisión, en la nefropatía por VIH y en la hepatitis B que requiera tratamiento

* A-I: si <350 CD4⁺/μL; B-I: si 350-500 CD4⁺/μL

** Algunos expertos recomiendan iniciar TAR es este estrato de CD4⁺, mientras que otros lo recomendarían solo en determinadas situaciones: cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, carga viral plasmática >10³ copias/mL, proporción de CD4⁺ <14%, edad >55 años, riesgo cardiovascular elevado y trastornos neurocognitivos

¿Qué régimen de TAR recomendaría?

Farmacos antirretrovirales Disponibles

NRTI

- Abacavir (ABC)
- Didanosina (ddI)
- Emtricitabina (FTC)
- Lamivudina (3TC)
- Stavudina (d4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudina (AZT, ZDV)

NNRTI

- Efavirenz (EFV)
- Etravirina (ETR)
- Nevirapina (NVP)
- Rilpivirina (RPV)

PI

- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Nelfinavir (NFV)
- Ritonavir (RTV)
- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)

Integrase Inhibitor

- Raltegravir (RAL)

Fusion Inhibitor

- Enfuvirtida (ENF, T-20)

CCR5 Antagonist

- Maraviroc (MVC)

Recomendaciones sobre TAR de inicio



Todas las pautas de TAR de inicio y
mantenimiento de uso preferente:
2 ITIAN + IP ó ITINN ó II

Pautas de uso preferente en TAR de inicio DHHS 2013 (listed in order of FDA approval)

- 1.- Efavirenz + tenofovir DF + emtricitabina (EFV/TDF/FTC) (AI)
- 2.- Atazanavir/ritonavir + tenofovir DF + emtricitabina (ATV/r + TDF/FTC) (AI)
- 3.- Darunavir/ritonavir + tenofovir DF + emtricitabina (DRV/r + TDF/FTC) (AI)
- 4.- Raltegravir + tenofovir DF + emtricitabina (RAL + TDF/FTC) (AI)

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional. Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Recomendaciones sobre TAR de inicio

GESIDA Enero 2013

3 ^{er} Fármaco	Pauta [‡]
ITINN	*TDF/FTC/EFV ^{1,2,3}
	ABC/3TC+EFV ^{1,2,4,5}
	TDF/FTC/RPV ^{2,3,6,7}
	TDF/FTC+NVP ^{2,3,8}
IP/r	*TDF/FTC+ATV/r ^{3,7}
	*TDF/FTC+DRV/r ³
	TDF/FTC+LPV/r ^{3,9}
	ABC/3TC+ATV/r ^{4,7}
	ABC/3TC+LPV/r ^{4,9}
InInt	*TDF/FTC+RAL ³
	ABC/3TC+RAL ⁴

Recomendaciones para el inicio del TAR en personas infectadas por el VIH sin TAR previo

PROCESO	Nivel de linfocitos T CD4+ (II,III)	
	350-500	> 500
Infección por VIH asintomática	C	D
Infección por VIH sintomática (subgrupos CDC B y C), incl. la tuberculosis	R	R
Infección primaria por el VIH	C	C
Embarazo (antes del tercer trimestre)	R	R
Enfermedades asociadas (probable o posiblemente) con el VIH, diferentes de los subgrupos CDC B y C:		
Nefropatía asociada al VIH	R	R
Deterioro neurocognitivo asociado al VIH	R	R
Linfoma de Hodgkin	R	R
Cáncer asociado al VPH	R	R
Otros cánceres no asociados al VIH que precisen quimio o radioterapia	C	C
Enfermedades autoinmunitarias	C	C
Alto riesgo de ECV (riesgo a 10 años > 20%) o antecedentes de ECV	C	C
Hepatitis viral crónica		
VHB que precisa tratamiento anti-VHB	R	R
VHB que no precisa tratamiento anti-VHB	C/R ^(IV)	D
VHC para el cual se considera u ofrece tratamiento anti-VHC	R ^(V)	D ^(VI)
VHC para el cual el tratamiento anti-VHC no es posible	R	C

	Primer tratamiento	Tras recaída	No responde
F0F1	Decisión individual	Decisión individual/ terapia triple	Aplazar
F2F3	Terapia triple	Terapia triple	Aplazar ⁽ⁱⁱ⁾
F4	Terapia triple	Terapia triple	Terapia triple

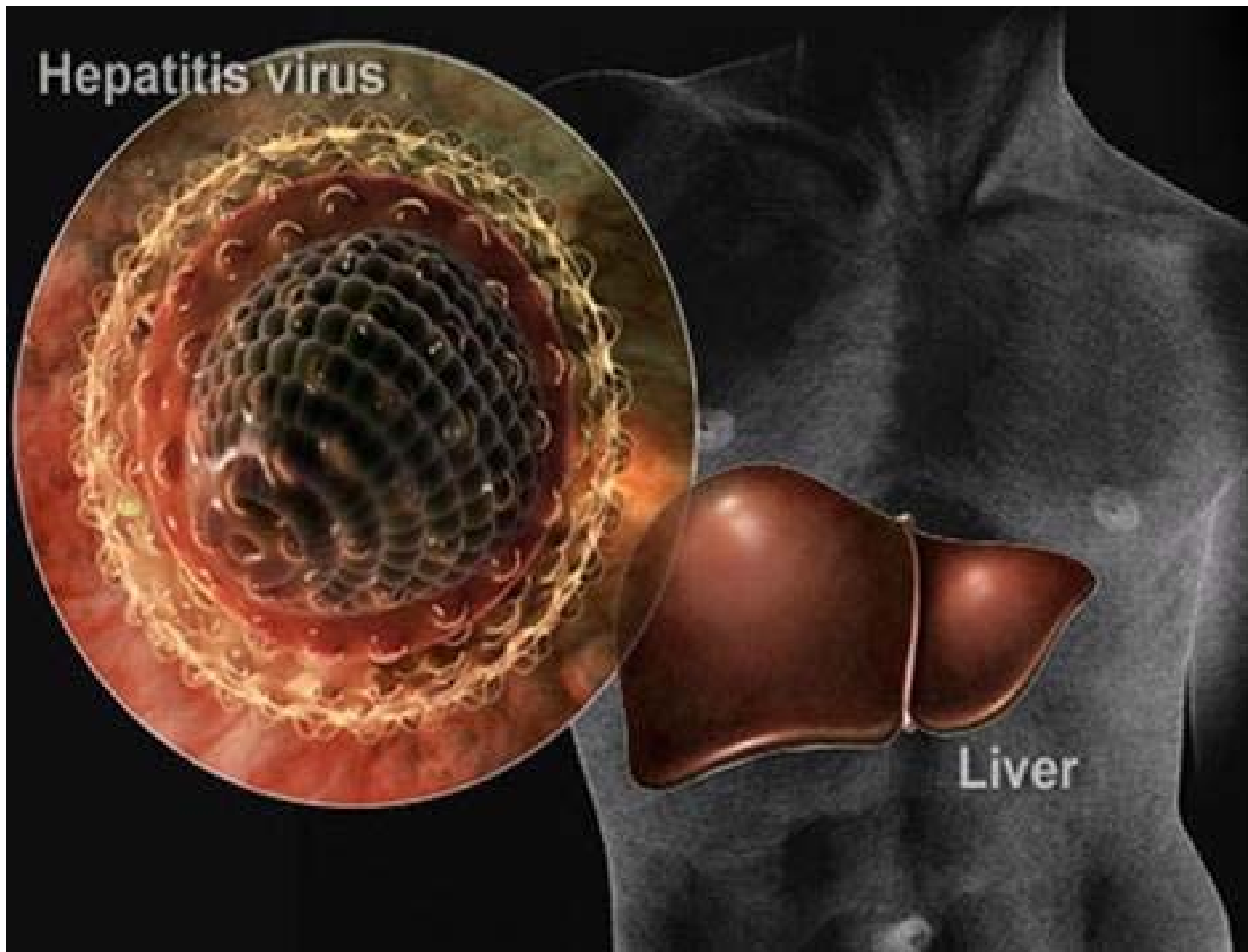
Índice Prometheus

Predicción de la respuesta virológica sostenida (SVR) al tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado más ribavirina

Polimorfismo IL28B rs12979860	Elasticidad hepática por FibroScan (en Kpa)	Genotipo VHC	Nivel basal ARN-VHC (en log IU/mL)

Calcular ▶

Reference: Medrano et al. Clin Infect Dis 2010; 15;51(10):1209-16



Conclusiones GESIDA/PNS

1. Se recomienda inicio de TAR, independientemente de CD4+ (BII).
2. En caso de que el paciente tenga cifras de CD4+ por encima de 500 cel/mm³ se recomienda iniciar primero el tratamiento de la hepatitis C y posteriormente el TAR para evitar interacciones farmacológicas y potenciar toxicidades.

3. No se contraindica ningún TAR en coinfectados, si la función hepática está preservada (BII). Priorizar el menor potencial de hepatotoxicidad (CIII).
4. Retirar el TAR si hepatitis sintomática, y en asintomática si se sospecha toxicidad mitocondrial, hipersensibilidad, o hipertransaminemia de grado 4 (BIII).

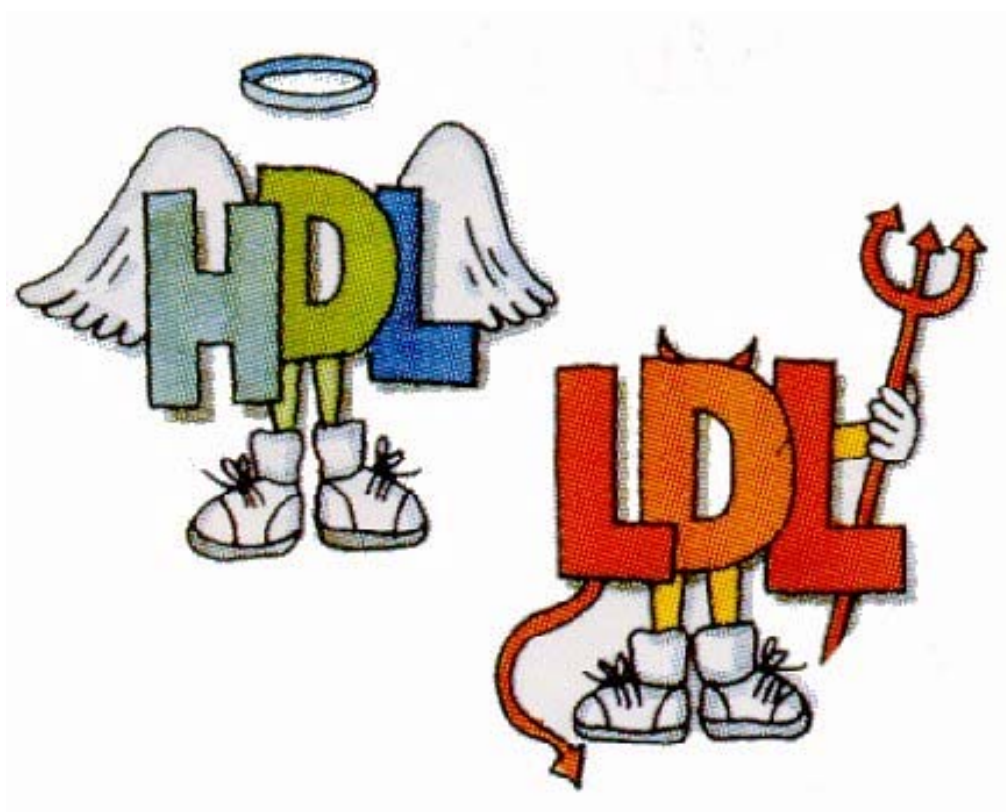
Qué régimen de TAR iniciar

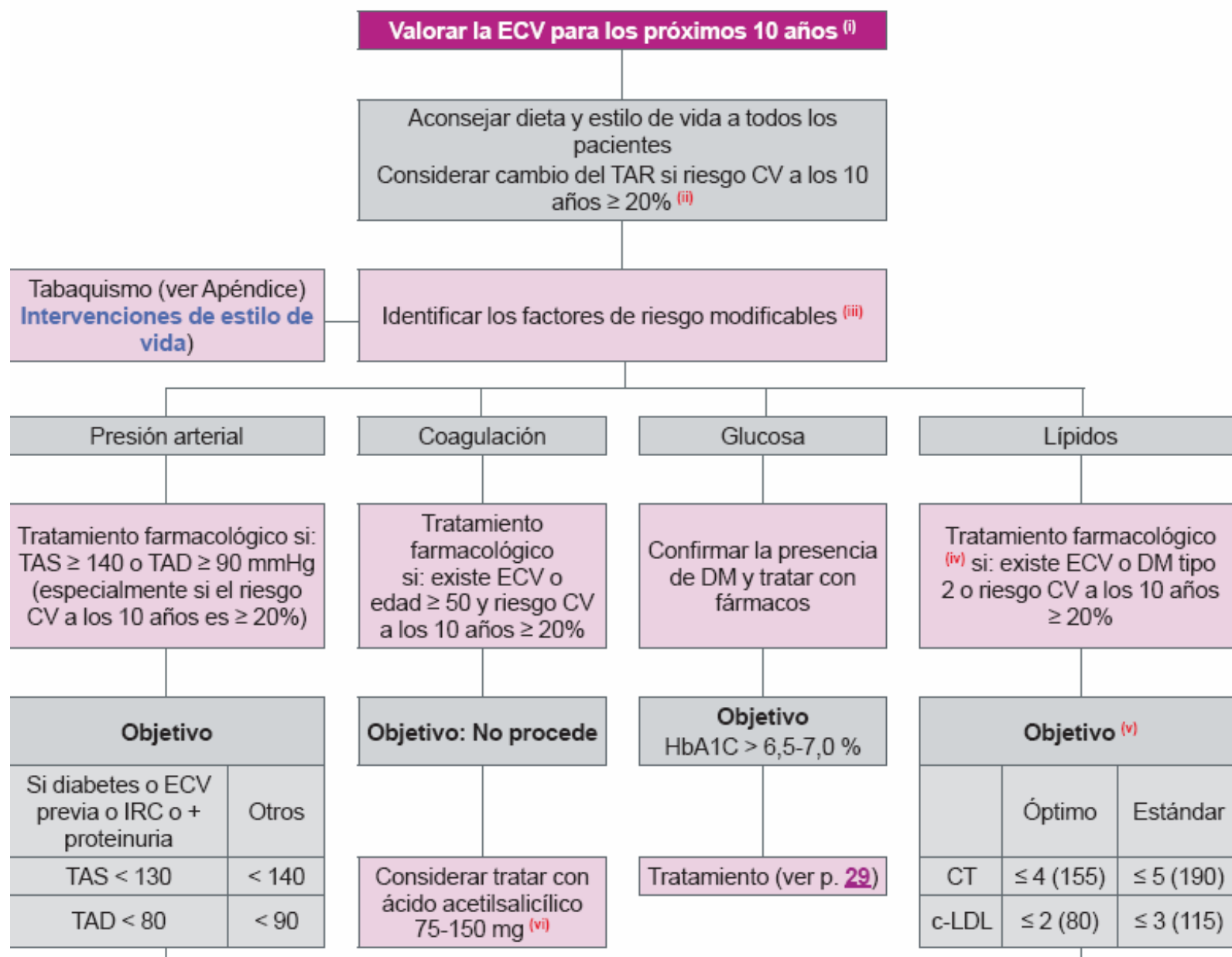
- Mismos criterios que el mono infectado por VIH.
- En cirróticos el TAR debe basarse en ARV menos hepatotóxicos.
- Entre los IP que han demostrado buen perfil de seguridad hepática son LPVr, ATV/r y FPV/r.
- Si estadio C de Child sólo podría usarse FPV/r

- Entre los ITIAN se evitarán los que con mayor frecuencia produzcan efectos adversos hepáticos, como esteatohepatitis con ddl, d4T o AZT o hipertensión portal no cirrótica con el ddl.
- RAL o MVC parecen seguros aunque falta información en caso de insuficiencia hepatocelular.

¿Y qué pasa con la dislipemia??

- Colesterol total 290 mg/dl

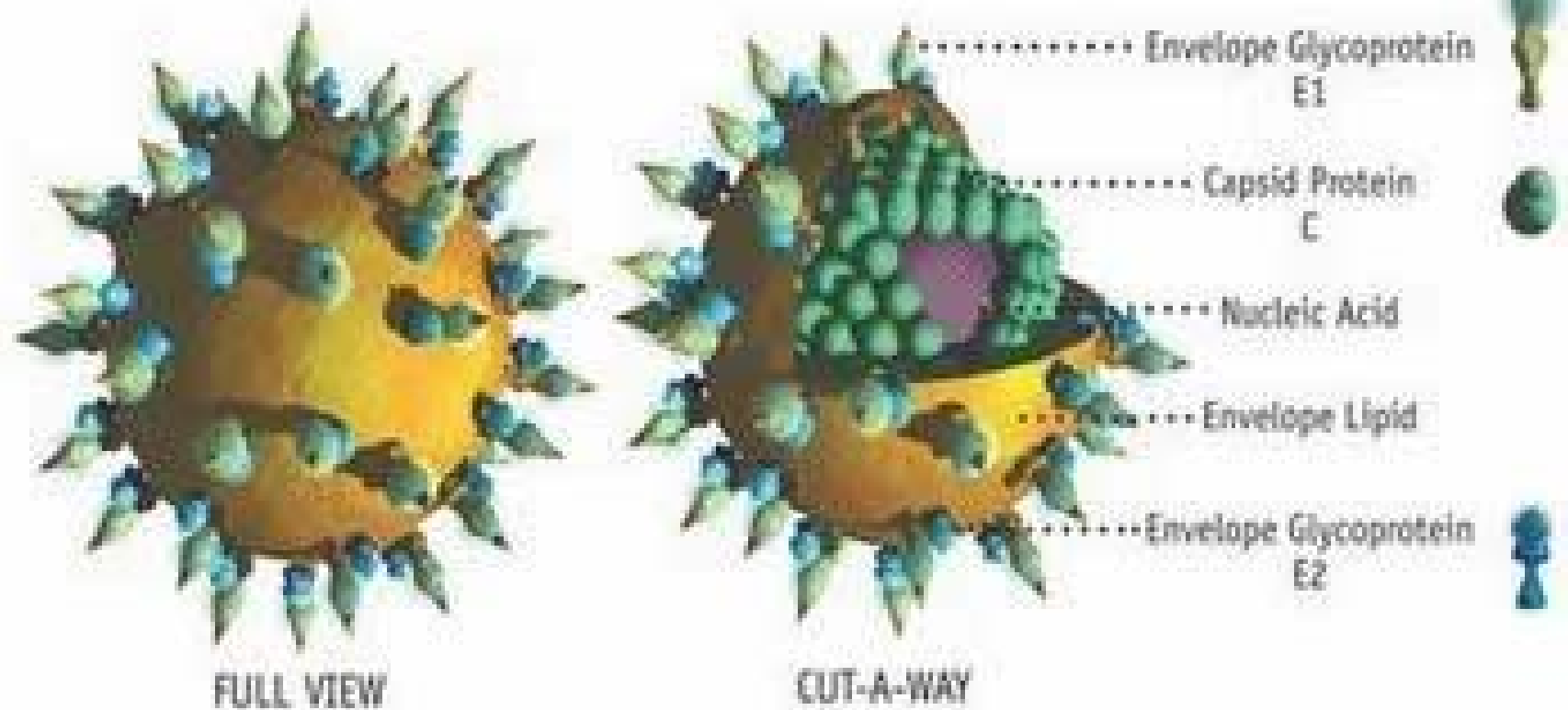




Tratamiento

FAMILIA DE FÁRMACOS	FÁRMACO	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	ACONSEJAR EL USO DE ESTATINA JUNTO A TAR	
				Usar con IP/r	Usar con ITINAN
Estatina ⁽ⁱ⁾	Atorvastatina ⁽ⁱⁱ⁾	10-80 mg c/24 h	Síntomas gastrointestinales, cefalea, insomnio, rabdomiolisis (rara) y hepatitis tóxica	Empezar con dosis bajas ^(v) (máx: 40 mg)	Considerar dosis más altas ^(vi)
	Fluvastatina ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg c/24 h		Considerar dosis más altas ^(vi)	Considerar dosis más altas ^(vi)
	Pravastatina ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg c/24 h		Considerar dosis más altas ^(vi, vii)	Considerar dosis más altas ^(vi)
	Rosuvastatina ⁽ⁱⁱ⁾	5-40 mg c/24 h		Empezar con dosis bajas ^(v) (máx: 20 mg)	Empezar con dosis bajas ^(v)
	Simvastatina ⁽ⁱⁱ⁾	10-40 mg c/24 h		Contraindicada	Considerar dosis más altas ^(vi)
Inhibidores de la reabsorción de colesterol ⁽ⁱ⁾	Ezetimiba ^(iv)	10 mg/día	Síntomas gastrointestinales	No se conocen interacciones farmacológicas con TAR	

MODEL OF THE HUMAN HEPATITIS C VIRUS



- Puede existir Hipocolesterolemia (Disminución de LDL, y VLDL), que se asocia a menor RVS .
- El receptor del colesterol-LDL es una de las vías que usa el VHC para entrar en el hepatocito
- Niveles altos de LDL podrían bloquear competitivamente el LDLR y dificultar el ciclo replicativo del VHC.
- Pacientes portadores del genotipo CC de IL28B presentan niveles más altos de LDL.



Gracias