

**18th Annual
HIV CONFERENCE**
of the Florida/Caribbean AIDS Education and Training Center

May 1-2, 2009
Orlando, FL

Terapia Antiretroviral en Pacientes Co-Infectados

Luis A. Espinoza, MD
Assistant Professor of Clinical Medicine
University of Miami Miller School of
Medicine/Jackson Memorial Hospital
Faculty, Florida/Caribbean AETC



Revelación de Relaciones Financieras

El conferenciante revela que posee las siguientes relaciones financieras con entidades comerciales:

- **Advisory Board:** Abbott, Boheringer Ingelheim, Gilead, Tibotec
- **Speaker Bureau:** Abbott, Boheringer Ingelheim, Gilead, GSK, Tibotec

Esta conferencia ha sido revisada en detalle para asegurar que no haya representación de conflictos de interés en la presentación.

**18th Annual
HIV CONFERENCE**
of the Florida/Caribbean AIDS Education and Training Center

May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Hepatitis C

- En USA hay aproximadamente 4 millones de personas infectadas con Hepatitis C
- Genotipo 1 corresponde al 75% de los casos crónicos
- Aproximadamente 250,000 están co-infectados con VIH y Hepatitis C
- EL riesgo de cirrosis y falla hepática es 6 veces mayor en co-infectados

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Co-infección VIH–Hepatitis C

- 1/3 de pacientes infectados con VIH están infectados también con Hepatitis C
- Respuesta a interferon/ribavarina es menor que los pacientes infectados solamente con Hepatitis C

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

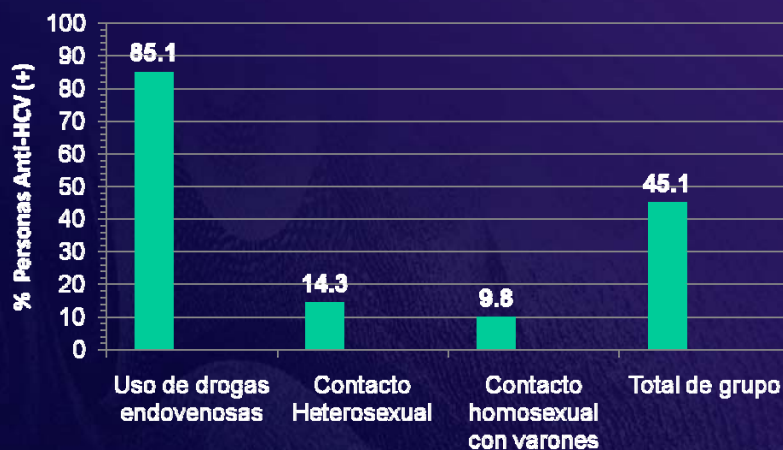
Evaluación de Hepatitis C

- Cada paciente con infección por VIH debe ser evaluado por posible Hepatitis C
- Debe utilizarse el examen más sensible disponible para detectar anticuerpos a Hepatitis C
- Confirmar cronicidad con Hepatitis C ARN con límite de detección ≤ 50 UI/mL
- RIBA: falso-positivo vs infección resuelta

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Prevalencia de Anticuerpos a VHC en Personas infectadas con VIH

Sulkowski MS. Ann Int Med 2003



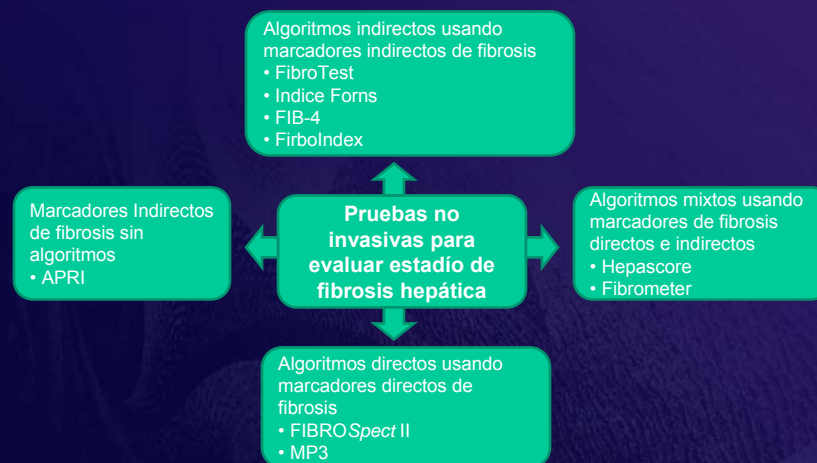
18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Hepatitis C: Evaluación Inicial

- Historia clínica y examen físico
- Laboratorio: albúmina, bilirrubina, ALT, AST, tiempo de protrombina, hemograma, plaquetas, carga viral de hepatitis C, genotipo, serología de hepatitis A y B
- Evaluación de estadio de daño hepático: sonograma, marcadores no invasivos de fibrosis, biopsia hepática

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Algoritmos No Invasivos para Evaluar Severidad de Fibrosis



18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Recomendaciones para el Tratamiento de la Co-Infección por VIH-Hep C

- **Evaluación de Fibrosis Hepática:**
 - Métodos no invasivos
 - Marcadores biológicos indirectos, con o sin algoritmos
 - Estudio de imágenes
 - Elastografía con sonograma
 - Elastografía con resonancia magnética
 - Métodos invasivos
 - Biopsia hepática

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Marcadores Clínicos, Bioquímicos y Serológicos usados en evaluar Fibrosis

Marcador	# de veces utilizado
• Edad	5
• Conteo de plaquetas	5
• α 2-Macroglobulin	4
• Aspartato aminotransferasa	4
• Acido Hialurónico	3
• γ -Glutamil transferasa	3
• Género	2
• Bilirrubina	2
• Nivel de colesterol	1
• Alanina aminotransferasa	1
• Haptoglobina	1
• Apolipoproteína A-1	1
• Tiempo de protrombina	1
• Urea	1
• Terminal N Péptido procolágeno Tipo III	1
• Matrix metaloproteinasas-1	1
• Tejido inhibidor de metaloproteinasas-1	1
• γ -globulina	1

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Biomarcadores no invasivos y Predicción de Fibrosis

- **FibroTest** (α_2 -macroglobulina, GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A-1, ajustados para sexo y edad)
- **FIB-4** (incorpora edad del paciente, conteo de plaquetas, ALT, AST)
- **APRI** (índice de relación AST-plaquetas);
- **Índice Forns** (incorpora edad del paciente, conteo de plaquetas, GGT, and colesterol)

MA Loko, et al. *Am J Gastr* 103(8): 1973-1980. August 2008



Predictores de RVS en pacientes con genotipo 1

- Raza no negra o latina
- Edad temprana
- Sexo femenino
- Ausencia de resistencia a insulina
- Bajo índice de masa corporal
- Niveles bajos de proteína inducible IFN-10
- Baja carga viral ARN Hep C (<800,000 UI/mL)
- Ausencia de infección por VIH
- Índices bajos de fibrosis
- CD4 > 350/mm³ (pacientes co-infectados)
- Ausencia de esteatosis

Agudelo, *Curr Hep Rep*, 2008



Tratamiento de Co-Infección VIH-Hep C

- **Pacientes con ALT normal**
 - 7%-9% de pacientes co-infectados tienen ALT normal comparado a 25% con solamente Hep C
 - 25%-40% de pacientes con ALT normal tienen fibrosis hepática significativa (comparado a 10%-30%)
 - Recomendación: Pacientes co-infectados deben ser considerados para terapia sin importar los niveles de ALT

Objetivos del Tratamiento

- **Obtener una respuesta virológica sostenida (RVS)**
- **Manejo de toxicidad hepática relacionada a la terapia antiretroviral**
- **Prevenir la progresión de enfermedad hepática: fibrosis, necrosis, carcinoma hepatocelular**

Objetivos del Tratamiento

- **Respuesta virológica sostenida**
 - Reduce complicaciones y mortalidad
 - Descompesación hepática
 - Carcinoma hepatocelular
 - Transplante hepático
 - RVS con el uso de IFN-RBV
 - GESIDA 3603

Objetivos del Tratamiento

- **Toxicidad hepática y antiretrovirales**
 - Hepatitis C incrementa el riesgo de toxicidad por ART
 - Uso de inhibidores de proteasa o efavirenz versus stavudina y didanosina
 - Eventos hepáticos en pacientes con RVS y fibrosis hepática

Objetivos del Tratamiento

- **Prevenir progresión de enfermedad hepática**
 - Uso continuado de IFN (Peg-INF)
 - VIH negativos and co-infección
 - Otros factores
 - Evitar alcohol
 - Control virológico del VIH
 - Nuevos fármacos en investigación

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Hepatitis C y VIH

- **Epidemia de infección aguda por Hepatitis C en varones homosexuales y bisexuales infectados con VIH en Europa (2002) y en USA (2006)**
- **Diagnóstico de infección aguda**
- **Respuesta inmunológica**
- **Infección por VIH acelera la progresión de Hepatitis C en individuos co-infectados**

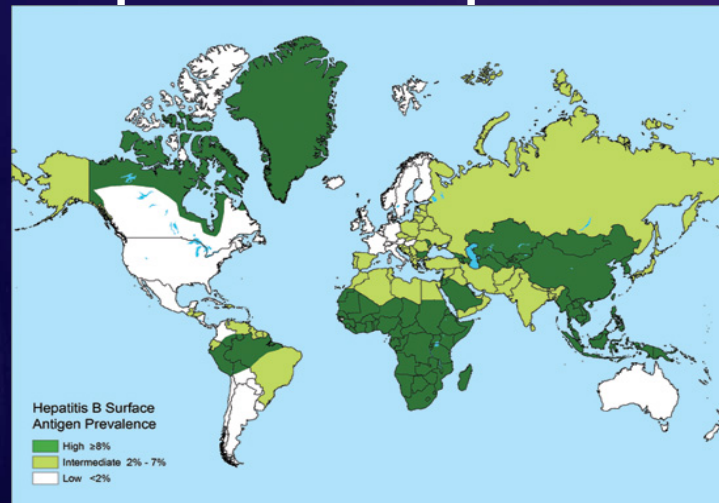
18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Hepatitis B y VIH

- 10% de personas con VIH en el mundo tienen hepatitis B crónica
- En USA y Europa > 50% de personas homosexuales infectadas con VIH tienen evidencia de infección por Hepatitis B
- Co-infección: más portadores, mayor viremia, episodios de reactivación, rápida disminución de anti HBsAb, progresión rápida a cirrosis hepática

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Prevalencia de Ag de superficie de Hepatitis B



18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Evaluación en Hepatitis B

- HBeAg, anti-Hbe en suero
- Anticuerpos delta en suero
- Carga viral ADN de hepatitis B
- Genotipo de Hepatitis B
- Estadío de fibrosis hepática
- En cirrosis: albúmina, tiempo de protrombina, alfafetoproteína, sonograma, endoscopia esofágica

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Opciones en Hepatitis B

- Interferon (pegIFN)
- Lamivudine (LAM)
- Adefovir (ADV)
- Entecavir (ETV)
- Telbivudine (LdT)
- Emtricitabine (FTC)
- Tenofovir (TDF)

Mutaciones: LAM > FTC > LdT > ADV > ETV > TDF

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Terapia antiretroviral en co-infección

- Riesgo de daño hepático es mayor con nevirapina y dosis completas de ritonavir
- Evitar el uso de zidovudina (anemia severa)
- Evitar el uso de estavudina y/o didanosina (toxicidad mitocondrial)
- Uso de atazanavir e indinavir (Incremento de bilirrubina), abacavir

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida/Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Tratamiento de VIH/Hep C

- **Peg-IFN**
 - Peg-IFN alfa 2a (180µg por semana)
 - Peg-IFN alfa 2b (1.5 µg/kg por semana)
- +
- **Ribavarina**
 - > 75 kg: 1200 mg/day
 - < 75 Kg: 1000 mg/day

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida/Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Tratamiento de VIH/Hep C

- **Duración de terapia**
 - Genotipo 1: 48 semanas
 - Genotipo 2 y 3: 24 semanas
- **Respuesta virológica temprana**
 - 12 semanas: caída de > 2 log en carga viral
 - 24 semanas: indetectable
 - Respuesta “lenta” en genotipo 1

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Respuesta a Terapia

- **APRICOT: Peg-IFN alfa-2a**

<u>Genotipo</u>	<u>1</u>	<u>2 ó 3</u>
Rpt virológica sostenida		
Peg-IFN + RBV	29%	62%
Peg-IFN	14%	36%
IFN + RBV	7%	29%

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Respuesta a Terapia

- **ACTG A5071**
 - Respuesta virológica sostenida
 - IFN + RBV (12%) vs Peg-IFN alfa-2a + RBV (27%)
 - Genotipo 1 (14%) vs otro genotipo (73%)
- **RIBAVIC**
 - Peg-IFN alfa 2b fué superior al IFN standard en pacientes con genotipo 1 ó 4

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Evaluación durante la terapia

Current Hepatitis Report, 2008

Rpta	Sem	Interpretación en Genotipo 1	Manejo
RVR	4	HVC ARN < 50 UI/mL predice 90% de RVS	Considerar terapia por 24 semanas
RVT completa	12	HVC ARN < 50 UI/mL predice RVS en 70%	Terapia puede ser 48 semanas
RVT parcial	12	Caída de HVC ARN es > 2 log pero es > 50 UI/mL. Asociado a mayor recaída (30%) que RVT completa (15%)	Terapia debe ser extendida a 72 semanas
No RVT	12	Caída de HVC ARN es < 2 log. Predice RVS en 2% a 48 semanas	Terapia debe discontinuarse
Rpta a 24 semanas	24	HVC ARN > 50 UI/mL (detectable) está asociando a no-RVS	Terapia debe discontinuarse

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Eventos Adversos

- **Pancreatitis, hiperlactatemia, riesgo de decompensación hepática**
- **Anemia hemolítica**
- **Toxicidad mitocondrial**
- **Interacción con antiretrovirales**
- **Diabetes y resistencia a insulina**
- **Empeoramiento de enfermedad mental**

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Recomendaciones Adicionales

- **Falta de respuesta y relapso**
 - Terapia previa sub-óptima
 - RVS menos probable
 - Individualizar terapias
 - Monoterapia? Nuevos agentes?
- **Pacientes con enfermedad hepática avanzada severa**
 - Uso de antiretrovirales
 - Transplante

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida-Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Consideraciones Adicionales

- **Tratamiento de hepatitis C aguda**
 - Terapia recomendada por 24 semanas
- **Pacientes con múltiple virus de hepatitis**
- **Transplante hepático**
 - Infección por VIH no es una contraindicación para transplante

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida/Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL

Terapias Futuras

- **Inhibidores celulares**
- **Inhibidores de enzimas virales (proteasa, helicasa, polimerasa)**
- **Inhibidores de entrada al ribosoma**
- **ARNs pequeños de interferencia**
- **Interferones (alfa2 unidos a albúmina, consensus interferon, gamma interferon)**
- **Moléculas similares a ribavarina**

18th Annual
HIV CONFERENCE
of the Florida/Caribbean AIDS Education and Training Center
May 1-2, 2009 • Orlando, FL