

**RECOMENDACIONES DE GESIDA / PNS / AEEH SOBRE  
TRATAMIENTO Y MANEJO DEL PACIENTE ADULTO  
COINFECTADO POR VIH Y VIRUS DE LAS HEPATITIS A, B Y C  
(Septiembre de 2009)**

**Panel de expertos de Gesida, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH).**



**Coordinadores:**

**Miguel Angel von Wichmann.** Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia. San Sebastián.

**Ricard Solà.** Sección de Hepatología. Hospital del Mar. IMIM. Universitat Autònoma de Barcelona.

**Rosa Polo.** Secretaría del Plan Nacional del Sida, Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid.

**Revisores:**

**Rafael Esteban.** Servicio de Medicina Interna. Unidad de hepatología. Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona.

**Vicente Soriano.** Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid.

**María Vazquez.** Secretaría del Plan Nacional del Sida, Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid.

**Redactores:**

**Juan Berenguer.** Departamento de Enfermedades Infecciosas. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

**María Buti.** Unidad de Hepatología. Hospital Universitario Vall d' Hebron and CIBER-EHD, Barcelona.

**José Luis Calleja.** Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

**Angeles Castro.** Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Canalejo. La Coruña

**Manuel Crespo.** Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Valle de Hebrón. CIBERehd. Barcelona.

**Manuel García Bengoechea.** Unidad de Hepatología. Hospital Donostia. San Sebastián.

**Javier García-Samaniego.** Unidad de Hepatología. Hospital Carlos III. CIBERehd. Madrid.

**Juan Gonzalez García.** Unidad de VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz. Madrid.

**Josep Mallolas.** Servicio de Infecciones. Hospital Clinic. Barcelona.

**Enrique Ortega.** Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario. Valencia.

**Juan Antonio Pineda.** Sección de enfermedades infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.

**Ramón Planas.** Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. CIBERehd. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

**Carmen Quereda.** Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Carmen Rodríguez.** Centro Sanitario Sandoval. IMS. Comunidad de Madrid.

**Jorge Del Romero.** Centro Sanitario Sandoval. IMS. Comunidad de Madrid.

**José María Sánchez Tapias.** Servicio de Hepatología. Hospital Clinic. Barcelona.

**Ignacio de los Santos.** Servicio de Medicina Interna. Infecciosas. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

**José Sanz Moreno.** Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.

**Cristina Tural.** Unidad Clínica de VIH / Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

## **Agradecimientos:**

La Junta Directiva de Gesida, la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida y la Asociación Española para el Estudio del Hígado agradecen las aportaciones y opiniones de los doctores Gerardo Alvarez-Uría, Juan Losa, Maria Elena Moreno, Belén Padilla, Felipe Rodriguez y Francisco Rodriguez-Arrondo.

Por otra parte queremos manifestar nuestro especial agradecimiento a las familias de los componentes del Grupo de Trabajo, por su apoyo y generosidad no siempre visibles, que han hecho posible la elaboración de estas recomendaciones y otros trabajos similares. Especialmente queremos agradecer la entrega y el ejemplo personal y de práctica profesional a lo largo de toda su vida, de nuestra compañera Alicia Cortés, fallecida durante la redacción de este documento.

## ABREVIATURAS

AEEH: Asociación Española para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.  
AZT: Zidovudina  
CHC: Carcinoma HepatoCelular  
ddl: Didanosina  
d4T: Estavudina  
DHHS: Departamento de Salud y Servicios Humanos (Department of Health and Human Services)  
EIA: EnzimoInmunoAnálisis  
FDA: Food and Drug Administración  
HA: Hepatitis A  
HSH: Hombres que tienen Sexo con Hombres  
IFN: Interferón  
IgG: Inmunoglobulina G  
IgM: Inmunoglobulina M  
ITS: Infecciones de Transmisión Sexual  
log: logaritmo  
PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa  
PegIFN: Interferón pegilado  
RIS: Red de Investigación en Sida  
RVP: Respuesta Viroológica Precoz  
RVPc: Respuesta Viroológica Precoz completa  
RVPp: Respuesta Viroológica Precoz parcial  
RVR: Respuesta Viroológica Rápida  
SPNS: Secretaría del Plan Nacional sobre el sida  
TAR: Tratamiento Antirretroviral. Referido a Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad  
UDVP: Usuarios de Drogas por Vía Parenteral  
VHA: Virus de la Hepatitis A  
VHB: Virus de la Hepatitis B  
VHC: Virus de la Hepatitis C  
VHD: Virus de la Hepatitis Delta  
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

# INDICE

	Página
<b>Introducción</b>	<b>6</b>
<b>Manejo General de la Hepatopatía</b>	<b>7</b>
- 1.1 Alcohol y otras drogas	7
- 1.2 Tratamiento antirretroviral	8
<b>Recomendaciones sobre la infección por VHA</b>	<b>13</b>
- 2.1 Epidemiología	14
- 2.2 Cribado	15
- 2.3 Diagnóstico	15
- 2.4 Prevención, vacunación	16
- 2.5 Actitud ante la hepatitis aguda VHA	18
- 2,6 Manejo de los contactos	18
<b>Recomendaciones sobre la infección por VHB</b>	<b>19</b>
- 3.1 Epidemiología	19
- 3.2 Historia natural	19
- 3.3 Diagnóstico y formas clínicas	21
- 3.4 Tratamiento de la infección crónica	25
- 3.5 Infección aguda	31
- 3.6 Prevención	32
<b>Recomendaciones sobre la infección por VHC</b>	<b>34</b>
- 4.1 Epidemiología	34
- 4.2 Historia natural en la coinfección	34
- 4.3 Diagnóstico y formas clínicas	35
- 4.4 Evaluación de la fibrosis	35
- 4.5 Tratamiento de la infección crónica	37
- 4.6 Hepatitis aguda	46
- 4.7 Tratamiento en situaciones especiales	49
<b>Hepatitis Mixtas</b>	<b>54</b>
- 5.1 Epidemiología e historia natural	54
- 5.2 Hepatitis D	54
- 5.3 Hepatitis por VHC y VHB	55
- 5,4 Hepatitis por VHC, VHB y VHD	56

<b>Hepatopatía crónica avanzada-Cirrosis hepática</b>	<b>56</b>
- 6.1 Manejo de la cirrosis hepática	56
- 6.2 Trasplante	57
<b>Referencias</b>	<b>59</b>
<b>Tablas</b>	<b>82</b>
<b>Apéndice (sistema de recomendaciones)</b>	<b>89</b>

## INTRODUCCIÓN

La hepatopatía crónica por virus de la hepatitis es la comorbilidad más relevante que presentan los sujetos infectados por el VIH en España, por su frecuencia, por la progresión a enfermedad hepática terminal y por aumentar la hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral (TAR).

En pacientes coinfectados por VIH y VHC la buena situación inmunológica, el control de la replicación viral del VIH y el recibir TAR se asocian con un mejor pronóstico global, menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática y menor riesgo de complicaciones y muerte por causa hepática.

El objetivo de este documento es dar a conocer a la comunidad científica y a los profesionales que tratan a pacientes infectados por el VIH cuál es el estado del arte de la coinfección del VIH con virus hepatotropos en el momento de su actualización. Para ello se ha elaborado un documento en colaboración con Grupo de Estudio de Sida (Gesida), Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y la Asociación Española para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AEEH).

La metodología utilizada ha sido similar a la utilizada para otros documentos de recomendaciones. El Panel está formado por un grupo de clínicos expertos en el tratamiento de pacientes coinfectados por el VIH y virus hepatotropos. Estos profesionales han sido designados por la Junta Directiva de Gesida, la Secretaría del PNS y la Junta Directiva de la AEEH y han aceptado participar voluntariamente.

Para la actualización de estas guías se han revisado los datos más relevantes de las publicaciones científicas o comunicaciones a congresos. Con esta recopilación el redactor de cada grupo actualiza su capítulo, somete sus aportaciones a los consultores que, a su vez, sugieren cambios en el mismo. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensamblan en el documento final en el que se resaltan las novedades. Con posterioridad el documento se discute y consensua en una reunión presencial a la que están invitados todos los miembros de Panel y, finalmente, si quedara algún aspecto pendiente se concluye en la Red. Tras ello se expone durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales a los que va dirigido y quien esté interesado pueda sugerir matices o cambios que el Panel puede aceptar *a posteriori*.

El grado de evidencia científica aportado por un estudio de investigación es esencial si sus resultados van a matizar una recomendación de práctica clínica. La jerarquización de la evidencia está ligada a la solidez del diseño de cada estudio y es un concepto epidemiológico y bioestadístico incorporado en este tipo de documentos y a la Medicina Basada en la Evidencia. Se ha utilizado la escala de evidencia propuesta por el DHHS, modificado. Las evidencias que provienen de datos en pacientes coinfectados, se han subtipado como a, y las que provienen de pacientes mono infectados, se han subtipado como b (ver apéndice 1).

Este documento puede ser consultado en: [www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org) y en <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/recomendaciones.htm>.

## **MANEJO GENERAL DE LA HEPATOPATÍA.**

Comentaremos en este apartado los aspectos generales de la hepatopatía causada por los virus de la hepatitis en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Tanto el VIH, como el virus de la hepatitis B (VHB) comparten las vías de transmisión y afectan a los mismos grupos de riesgo por lo que la presencia de una coinfección por ambos virus puede resultar relativamente frecuente. Entre el 3% y el 5% de los pacientes infectados por el VIH, en nuestro medio, presentan infección activa por el VHB (HBsAg positivo)<sup>1</sup>. Se demuestra infección previa por el VHB (anti-HBc positivos) hasta en el 76% de los pacientes UDVP, tasa 5 veces mayor que en el grupo de transmisión sexual<sup>1</sup>, aunque en los últimos años se ha observado una tendencia decreciente debido a los cambios en la epidemiología del VIH y a la vacunación de las poblaciones de riesgo.

Se ha observado en diversas cohortes, que la presencia de HBsAg en los pacientes infectados por el VIH triplica el riesgo de mortalidad por causa hepática<sup>2,3</sup> y, aumenta especialmente la mortalidad por hepatocarcinoma (hasta el 50 % de las muertes por causa hepática)<sup>4</sup>.

La co-infección por VHC constituye una de las más comunes y trascendentes comorbilidades en el paciente con infección por VIH. El VIH y el VHC comparten las mismas vías de transmisión, lo cual determina una elevada prevalencia de coinfección por ambos virus<sup>5-8</sup>.

### **Recomendaciones:**

- Se aconsejan medidas preventivas de transmisión parenteral y contagio sexual incluyendo el uso de preservativos con el fin de evitar una posible re-infección por VIH y el contagio por otros virus (A-IIa).
- Está indicado efectuar pruebas de cribado de VHA (IgG VHC e IgM VHA), VHB (incluyendo: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HbeAg, anti-HBe) y VHC, en todos los pacientes infectados por el VIH, al inicio del seguimiento (A-IIIa).
- En aquellos HBsAg positivo o con infección aguda por VHB (IgM anti-HBc) debe descartarse además coinfección por VHD. Esta recomendación debe aplicarse especialmente, pero no exclusivamente, a los pacientes con historia de consumo de drogas por vía parenteral (A-IIb).
- No es imprescindible la realización de biopsia hepática ni para el diagnóstico de la infección por el VHB o VHC, ni para establecer la indicación del tratamiento. Sin embargo, puede resultar decisiva en casos con discrepancia entre la cuantificación de transaminasas y la viremia (C-IIIb).

En los casos de hepatitis aguda no disponemos de evidencia suficiente para recomendar la supresión sistemática del tratamiento antirretroviral (C-IIIa).

### **1.1 Alcohol y otras drogas en el paciente coinfectado por VIH y por los virus de la hepatitis crónica**

El efecto negativo del alcohol en la progresión de la hepatopatía crónica de cualquier origen es bien conocido<sup>9-14</sup>. Tanto el grado de fibrosis en la biopsia hepática, como la rapidez de evolución a cirrosis son muy superiores en pacientes con consumo



significativo de alcohol<sup>12-15</sup>. Además se ha demostrado un mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma<sup>16</sup> y una peor respuesta al tratamiento con interferón y ribavirina<sup>17,18</sup>. La patogenia no está del todo aclarada, pero probablemente influya el propio efecto tóxico del alcohol sobre el hígado, el aumento de la replicación viral y la mayor complejidad de las cuasiespecies que el alcohol parece inducir, la sobrecarga férrica y la disminución de la inmunidad que este produce<sup>19</sup>. También puede afectar negativamente a los tratamientos por condicionar una menor adherencia al mismo.

Se considera consumo excesivo de alcohol a la ingesta de más de 40 gr de alcohol/día en mujeres y de 60 gr/día en varones durante un periodo de tiempo igual o superior a 5 años. Se ha visto no obstante que el consumo de cantidades más pequeñas puede ser perjudicial por favorecer la progresión de la fibrosis e incrementar la viremia<sup>12,13</sup>. Entre la población infectada por VIH el consumo abusivo de alcohol es habitualmente infravalorado.

El tabaquismo, independientemente del consumo de alcohol, también se ha demostrado que influye negativamente en la evolución de la hepatitis C, ya que se asocia a un grado más avanzado de lesión hepática<sup>20,21</sup>.

El consumo de otras drogas puede ser también perjudicial, dificultando la adherencia a los tratamientos, las actividades normales de la vida diaria y la percepción de la realidad. Además muchas sustancias pueden tener por sí solas un efecto nocivo sobre el hígado por hepatotoxicidad directa.

### **Recomendaciones:**

- El consumo de alcohol y otros tóxicos es de los pocos factores de riesgo modificables que se asocian a peor evolución en los pacientes con hepatopatía crónica por VHC. Por ello es muy importante desaconsejar su uso y detectar aquellos casos en los que supone un problema, para poner en ellos los medios necesarios para solucionarlo (A-1b).
- Se debe determinar el consumo de alcohol (años de consumo, tipo de bebidas, frecuencia, hábito en el momento del interrogatorio...) en todos los pacientes con hepatopatía crónica (A-IIb).
- Es conveniente impartir educación sanitaria acerca de los efectos nocivos del alcohol sobre el hígado, en todos los pacientes coinfectados (A-IIIb).
- Debe valorarse la necesidad de ayuda o tratamiento psiquiátrico y volver a interrogar sobre el consumo con frecuencia (A-IIIb).

## **1.2 Manejo del tratamiento antirretroviral (TAR) en el paciente coinfectado**

Aunque la eficacia del tratamiento de la hepatitis C ha mejorado en los últimos años, una alta proporción de pacientes coinfectados por VIH no lograrán respuesta viral sostenida. Por otra parte, existen datos que sugieren que el TAR puede enlentecer la progresión de la hepatopatía crónica por VHC en el paciente coinfectado. Finalmente, algunos fármacos antirretrovirales pueden interactuar con los utilizados en el tratamiento de la hepatitis C. Por todo ello, la indicación, la elección y, en general, el manejo de los fármacos frente al VIH, cobra una especial importancia en los pacientes coinfectados.

### ***¿Son los fármacos antirretrovirales más hepatotóxicos en los pacientes con hepatopatía crónica?***

La incidencia de toxicidad hepática grado 3 ó 4 tras el inicio de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR), varía entre un 2 y un 15% dependiendo de las series y de los criterios de definición usados para hepatotoxicidad<sup>22-34</sup>. En la mayoría de los trabajos que analizan este problema, la coinfección por virus hepatotropos B y/o C es un factor de riesgo independiente de hepatotoxicidad<sup>23-30,32,33</sup>. Sin embargo, cuando se analiza únicamente la hepatotoxicidad que lleva a una suspensión del tratamiento antirretroviral, la incidencia es menor (<5%) y la coinfección por VHC no es claramente un factor de riesgo. Esta circunstancia es debida a que la mayor parte de los episodios de toxicidad hepática por TAR son asintomáticos y tienden a autolimitarse<sup>35,36</sup>.

#### **Recomendaciones:**

- Aunque la coinfección por virus hepatotropos se asocia a un mayor riesgo de hepatotoxicidad tras el inicio de TAR, la mayoría de los pacientes toleran bien el tratamiento. La hepatopatía nunca debería ser un impedimento para instaurar el TAR (A-Ia).
- No hay evidencia para contraindicar de forma absoluta el uso de ningún fármaco antirretroviral en el paciente infectado por VIH con hepatitis viral (B-IIa).

### ***Ante un paciente nuevo, que nunca ha recibido tratamiento para VIH ni para VHC ¿Qué tratamos primero?***

No existe ningún estudio que responda a esta pregunta. La disponibilidad actual de fármacos antirretrovirales que carecen de interacciones con el tratamiento de la hepatitis C y la evidencia de que usando estos fármacos se obtiene la misma tasa de respuesta viral sostenida que en pacientes sin TAR<sup>37</sup>, así como la tendencia actual a administrar TAR de forma cada vez más precoz a los pacientes coinfectados, soportan la estrategia de tratar primero la infección por VIH en el caso de que exista una inmunodepresión moderada. Sin embargo, si el paciente tiene una buena situación inmunológica ( $CD4 \geq 500$  células/mm<sup>3</sup>), parece razonable comenzar con el tratamiento del VHC, pues disminuiríamos la posibilidad de sumar toxicidades, mejoraremos la adherencia y posteriormente se disminuirá el riesgo de hepatotoxicidad por los fármacos antirretrovirales, si el paciente se cura de la infección por VHC.

Si el paciente tiene una cifra de CD4+ entre 350 y 500 células/mm<sup>3</sup> probablemente sea más adecuado comenzar el tratamiento antirretroviral, ya que el uso de interferón puede llevar a un descenso de CD4+, que ponga al paciente en riesgo de procesos oportunistas graves, tanto más cuanto menor sea el número de CD4 del que partamos. No obstante, se deberá individualizar la decisión en función de variables virológicas, histológicas y de la opinión del paciente.

#### **Recomendaciones:**

- No debe iniciarse el tratamiento de ambos virus de forma simultánea, para evitar confundir toxicidades y mejorar la adaptación a los fármacos (C-IIIa).

- En el paciente coinfectado por VIH y VHC y sin tratamiento previo frente a ambas infecciones: 1) Se comenzará con el tratamiento del VHC, siempre que esté indicado, en aquellos pacientes con buena situación inmunológica ( $CD4 > 500$  células/mm<sup>3</sup>) (A-IIIa); 2) En pacientes con indicación de tratamiento del VHC, pero con  $CD4 < 350$  células/mm<sup>3</sup> debe iniciarse primero el tratamiento antirretroviral (A-IIIa). 3) En pacientes con  $CD4$  entre 350 y 500/mm<sup>3</sup>, generalmente se iniciará primero el TAR, aunque esta decisión debe individualizarse (B-IIIa).

### ***¿Condiciona la hepatopatía crónica la elección del tratamiento antirretroviral?***

Todos los fármacos antirretrovirales han sido asociados con hepatotoxicidad, aunque no con igual frecuencia<sup>22-34</sup>. En estudios epidemiológicos de cohortes se ha descrito una hepatotoxicidad significativamente superior con el uso de ritonavir a dosis plenas y con el uso de nevirapina, especialmente en las primeras doce semanas<sup>26,30,38</sup>. Asimismo, tipranavir, en los ensayos clínicos de registro, se ha asociado a cifras de toxicidad hepática superiores a los inhibidores de la proteasa comparadores<sup>39,40</sup>, si bien, en estudios de cohortes, la coinfección por VHC no se ha asociado a un claro incremento del riesgo de hipertransaminasemia con este fármaco<sup>41</sup>.

Entre los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y de nucleótido, el principal mecanismo de toxicidad implicado es mitocondrial (a través de la inhibición de la DNA polimerasa mitocondrial). Los que tienen mayor potencial de daño mitocondrial son, por orden de importancia ddI, d4T y AZT. Le siguen, a mayor distancia, abacavir, 3TC, FTC y tenofovir, lo que hace que el riesgo de toxicidad hepática con estas tres últimas drogas sea muy bajo<sup>25</sup>. Abacavir puede también producir daño hepático por un mecanismo de hipersensibilidad<sup>25</sup>.

La toxicidad hepática por no análogos de nucleósido de la transcriptasa inversa puede deberse a dos mecanismos: una reacción de hipersensibilidad y a toxicidad directa. El primero es el fundamental en la forma temprana y en pacientes con inmunidad preservada, como es el caso de los sometidos a profilaxis post exposición<sup>38</sup>. En ensayos clínicos comparativos, la incidencia de hepatotoxicidad con el uso de nevirapina ha sido mayor que con el de efavirenz<sup>42,43</sup>, lo que también se ha confirmado en estudios de cohortes<sup>26,30</sup>. La frecuencia de toxicidad hepática con etravirina, parece muy baja<sup>44</sup>. No existe hepatotoxicidad cruzada entre los distintos fármacos de esta familia.

Los inhibidores de la proteasa causan toxicidad hepática esencialmente por mecanismo directo, aunque se han descrito algunos casos aislados de hepatitis por fosamprenavir secundarias a una reacción de hipersensibilidad<sup>45</sup>. La incidencia de toxicidad hepática es mayor con ritonavir a dosis plenas y con tipranavir<sup>39,40</sup> que con otros inhibidores de la proteasa, lo que podría estar en relación con la dosis más alta de ritonavir que se usa para potenciar tipranavir. El uso de ritonavir a dosis de 200 mg/día o menores no conlleva un incremento del riesgo de toxicidad hepática.

Existen pocos datos sobre la toxicidad hepática de los inhibidores de la entrada viral y de la integrasa, pero los resultados disponibles sugieren que es poco frecuente<sup>46,47</sup>.

Los estudios que han analizado hasta el momento el impacto del TAR sobre la progresión de la fibrosis hepática asociada a la hepatitis C han deparado resultados

contradictorios<sup>48,49</sup>, por lo que no pueden hacerse recomendaciones basadas en esta circunstancia.

La fibrosis hepática avanzada incrementa significativamente el riesgo de hepatitis tóxica en pacientes que reciben combinaciones con efavirenz y nevirapina como tercer fármaco<sup>50</sup>, mientras que esa relación es menos clara con combinaciones basadas en inhibidores de la proteasa<sup>41,51</sup>. La razón de estas diferencias no es completamente conocida, aunque es probable que se deba a que en pacientes con hepatopatías avanzadas los niveles plasmáticos de no análogos de nucleósido, principalmente efavirenz, aumentan en mayor medida que los de los inhibidores de la proteasa<sup>52,53</sup> o, a que estos incrementos tienen más consecuencias clínicas que en el caso de los inhibidores de la proteasa. En pacientes con función hepática alterada (Child B o C) se dispone de más datos sobre seguridad hepática y margen terapéutico con inhibidores de la proteasa, además con algunos de ellos, como fosamprenavir, existen recomendaciones de ajuste de dosis basadas en estudios farmacocinéticos específicos<sup>54,55</sup>.

### **Recomendaciones:**

- En pacientes con cirrosis hepática y función hepática poco deteriorada (Child A), puede usarse cualquier fármaco, con monitorización estrecha de los efectos adversos (A-IIa).
- En pacientes con hepatopatía avanzada, se recomienda usar prioritariamente inhibidores de la proteasa como terceros fármacos, debido a su menor potencial hepatotóxico en esta situación y a que se dispone de más datos. (C-IIIa). Entre los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos se elegirá, si es posible, los de menor potencial de toxicidad mitocondrial. Didanosina deberá ser usada con cautela y evitada en pacientes con hepatopatía avanzada. (B-IIa).
- En paciente con insuficiencia hepática moderada-grave (Child B o C), si es posible, deberán monitorizarse los niveles de inhibidores de la proteasa y, de no análogos de nucleósido. (C-IIIa). Si no se pueden determinar estos niveles, en los pacientes en estadio B de Child, parece razonable elegir, entre los inhibidores de la proteasa, alguno de los que existe mayor experiencia en este contexto (lopinavir/ritonavir, fosamprenavir a dosis de 450 mg/12h junto a ritonavir 100 mg/24h o atazanavir/ritonavir) con una estrecha vigilancia de la aparición de efectos adversos (C-IIIa). En estadio C de Child únicamente fosamprenavir tiene aprobado su uso en ficha técnica, a dosis de 300mg/12h con 100 mg de ritonavir/24h (C-IIIa).

### ***¿Condiciona la hepatopatía crónica el momento de inicio del tratamiento antirretroviral?***

Numerosos estudios basados en biopsias hepáticas han demostrado relación entre la administración de TAR, así como entre el control de la replicación vírica y recuento de células CD4+ elevado, y la presencia de menores grados de fibrosis hepática<sup>48,49,55,56</sup>. La ausencia de TAR y un nivel bajo de células CD4 se ha asociado a una peor evolución clínica de la hepatopatía crónica por VHC en estudios de cohortes en pacientes coinfectados<sup>57-59</sup>, incluso en los portadores de enfermedad hepática muy avanzada<sup>8</sup>. Por otra parte, el VIH puede infectar hepatocitos, incrementar la replicación del VHC y promover directamente la fibrosis hepática<sup>60</sup>.

Las evidencias anteriormente descritas respaldan el control precoz de la replicación del VIH y el mantenimiento de una buena situación inmunológica en estos pacientes.

### **Recomendación:**

- En pacientes coinfectados por el VHC se debe adelantar el inicio del TAR por encima de 350 CD4/mm<sup>3</sup>, individualizando el momento exacto del comienzo en función de variables virológicas, histológicas y de motivación del paciente (B-Ia).

### ***¿Con qué fármacos antirretrovirales hay que tener cuidado durante el tratamiento de la hepatopatía por VHC?***

Los fármacos usados en la actualidad para el tratamiento de la hepatopatía por VHC, interferón y ribavirina, pueden interactuar con algunos de los fármacos antirretrovirales y modificar su eficacia o aumentar sus efectos tóxicos.

En un estudio recientemente publicado, se ha descrito una mayor proporción de alteraciones del ánimo en pacientes que reciben conjuntamente interferón y efavirenz. Hubo también una mayor frecuencia del resto de los trastornos neuropsiquiátricos, aunque sin llegar a la significación estadística ( $p=0.051$ )<sup>61</sup>.

También se ha señalado, que en pacientes que reciben zidovudina (AZT), el interferón podría potenciar la anemia y la neutropenia causadas por este fármaco.

Los principales problemas los ha planteado la combinación de ribavirina y otros análogos de nucleósidos utilizados en el tratamiento del VIH. La ribavirina es un análogo de guanósina que disminuye *in vitro* la fosforilación necesaria para la actividad antiviral intracelular del AZT<sup>62</sup> y de la estavudina (d4T). Sin embargo, no se ha documentado pérdida de eficacia de estos antirretrovirales, al menos con relevancia clínica.

Se ha descrito un mayor grado de anemia inducida por interferón y ribavirina en pacientes coinfectados que en pacientes VIH negativos<sup>63,64</sup>. En algunos trabajos se ha encontrado una potenciación de la anemia inducida por la ribavirina en pacientes tratados con AZT de forma simultánea<sup>65</sup>.

Con la didanosina (ddl), el abacavir y el tenofovir, la interacción es la contraria: la ribavirina aumenta la fosforilación de dichos fármacos, aumentando de forma paralela sus niveles<sup>66,67</sup>. La influencia que tienen los antirretrovirales sobre los niveles de ribavirina es peor conocida. Algunos trabajos describen una tasa de respuesta viral sostenida más baja entre pacientes coinfectados tratados con abacavir<sup>68,69</sup>. En uno de ellos, las diferencias se producían especialmente en pacientes que recibían dosis de ribavirina menores de 13,2 mg/kg/día<sup>69</sup>. Otros autores no han encontrado estas diferencias en la respuesta<sup>70,71</sup>.

Con la combinación de ddl y ribavirina, existe un aumento del riesgo de toxicidad mitocondrial de hasta cinco veces. Se han producido hiperlactatemias sintomáticas con o sin pancreatitis, en algunos casos con resultado de muerte<sup>67,72-75</sup>. Se presenta con una clínica inespecífica y superponible a la que pueden causar de forma habitual el interferón y la ribavirina. Por otro lado, no existen métodos fiables en el seguimiento de los pacientes para diagnosticarlos precozmente y disminuir sus consecuencias. La monitorización de los niveles de ácido láctico se ha demostrado ineficaz para predecir el desarrollo de esta toxicidad. También se ha relacionado

esta combinación con la descompensación hepática en cirróticos previamente compensados que recibían tratamiento frente al VHC<sup>74,76</sup>. La FDA tras el acumulo de casos descritos ha recomendado evitar su asociación.

El riesgo aumentado de toxicidad mitocondrial también existe con la asociación de otros análogos de nucleósidos y ribavirina pero es menor. Se ha descrito una pérdida excesiva de peso en pacientes coinfectados cirróticos tratados simultáneamente con interferón y ribavirina y TAR, como una expresión más de toxicidad mitocondrial<sup>76,77</sup>.

### **Recomendaciones:**

- Esta contraindicado el uso concomitante de ddI y ribavirina. (A-Ia). Se debe considerar la sustitución del AZT por otro antirretroviral siempre que sea posible, sobre todo en pacientes que partan de cifras de hemoglobina bajas. En casos con pocas alternativas a este fármaco y que tengan un buen nivel de hemoglobina basal se podrían asociar, siempre con vigilancia estrecha y con sustitución precoz o con la adición de eritropoyetina, si se produce una anemia importante. (A-IIa). Cuando se use abacavir la dosis de ribavirina debe estar siempre ajustada a peso, independientemente del genotipo y se realizará una vigilancia estrecha de posibles interacciones (C-IIa).
- Los trastornos neuropsiquiátricos deben ser especialmente vigilados en enfermos que reciben simultáneamente interferón y efavirenz. (C-IIa).

### **RECOMENDACIONES SOBRE LA INFECCIÓN POR VHA**

La hepatitis A (HA) es una infección producida por un virus RNA de la familia de los picornavirus, el virus de la hepatitis A (VHA) identificado en 1973<sup>78</sup>. Se distribuye ampliamente por todo el mundo y su reservorio principal es humano. La transmisión tiene lugar a través de la vía fecal-oral, ya sea de persona a persona o a través de agua (hielo), fómites (pañales, etc.) o alimentos contaminados (frutas, vegetales, mariscos o pescados crudos,...). Los niños menores de 7 años constituyen una de las principales fuentes de transmisión.

Es muy resistente al pH ácido, a las temperaturas bajas y elevadas, a los detergentes y a los antivirales. Se inactiva con formol, concentraciones adecuadas de cloro y temperaturas superiores a los 85°C durante un minuto<sup>79</sup>. Hasta el momento se han identificado 4 genotipos que no muestran diferencias biológicas entre sí y un único serotipo<sup>80</sup>. La excreción fecal comienza una o dos semanas antes del inicio de los síntomas y finaliza aproximadamente una semana después del comienzo de la clínica. Por su parte, el periodo de incubación dura alrededor de 28 días (entre 10 y 50 días) (figura 1).

El 75% de las infecciones en adultos son sintomáticas mientras que el 70% de las infecciones en menores de 6 años son asintomáticas<sup>81</sup>. No evoluciona nunca a la cronicidad, pero se puede observar una evolución prolongada, a menudo con un curso bifásico.

Aunque la mayoría de los pacientes evoluciona a la curación completa, alrededor del 13% requiere hospitalización, con un rango entre el 7 y el 27% en función de la edad<sup>82</sup>. La mortalidad es del 1,5‰ y se debe en su mayoría al fallo hepático fulminante. La probabilidad de desarrollar una insuficiencia hepática aguda grave es

más frecuente en mayores de 40 años y en pacientes con hepatopatía crónica subyacente y se asocia con una mortalidad del 50-60%<sup>82-84</sup>. Se ha sugerido un mayor riesgo de mortalidad por HA en los pacientes con hepatitis crónica por VHC.

## 2.1 Epidemiología:

Anualmente se declaran en el mundo 1,5 millones de casos, si bien las cifras reales alcanzarían los 10 millones. La mayoría se producen en África y en Asia, mientras que en Europa se declaran alrededor de 300.000 casos<sup>85</sup>.

El contacto sexual, especialmente entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), está adquiriendo una importancia creciente en las áreas metropolitanas de los países desarrollados<sup>86-90</sup>, donde se han descrito numerosos brotes de HA. Los factores de riesgo incluyen el número de parejas sexuales y las prácticas de sexo anal (oro-anal activo o dígito-rectal insertivo)<sup>87</sup>. Por otro lado, entre HSH la seroprevalencia del VHA es similar a la de la población heterosexual, por lo que se trata de una población especialmente susceptible<sup>88,89</sup>.

En estudios epidemiológicos amplios, en el 52% de los casos no se identifica la fuente de la infección; el 12% se debe a la convivencia doméstica con una persona con HA; el consumo de drogas inyectadas en los 6 meses anteriores se reconoce en el 14 % de los casos; el 11% corresponde a empleados de hospitales o unidades de día; las prácticas sexuales sin protección entre HSH se observan en el 7% de los casos y los viajes a países de alta prevalencia representan el 4% de los casos<sup>82</sup>.

La prevalencia en los países desarrollados, entre ellos el nuestro, ha disminuido gradualmente en las últimas décadas. Este descenso refleja la incorporación de los avances y mejoras en las condiciones higiénico-sanitarias, especialmente en el abastecimiento del agua, en la manipulación de los alimentos y en el tratamiento de las aguas residuales, entre otros factores<sup>90</sup>. Ello ha traído consigo una disminución de la incidencia de HA en la infancia y un incremento del número de adultos susceptibles y por tanto candidatos a la vacunación<sup>91-96</sup>. En el año 2002 la prevalencia en los menores de 20 años en la ciudad de Madrid era tan sólo de 5,5%<sup>97</sup>. En el año 2003 se declararon en España un total de 760 casos de HA, con una tasa de 1,92 casos por 100.000 habitantes. Las ciudades de Ceuta y Melilla presentaron unas tasas de infección superiores a las del resto del país: 7,99 y 35,28 casos por 100.000 habitantes, respectivamente<sup>98</sup>.

Con la introducción en 1992 de la vacuna de la HA se establecieron recomendaciones de vacunación selectiva a personas en situaciones de potencial exposición y a individuos pertenecientes a colectivos considerados de riesgo como los viajeros a zonas endémicas, los hombres homo/bisexuales, los consumidores de drogas, el personal que trabaja en guarderías, los manipuladores de alimentos y los pacientes con hepatopatías crónicas<sup>99</sup>. Más recientemente se ha extendido la indicación a receptores de factores de coagulación, investigadores que trabajan con primates o en investigación con VHA y a cualquiera que busque protección frente a VHA<sup>100</sup>. Sin embargo, numerosos expertos opinan que esta política vacunal restrictiva no ha ejercido un impacto suficiente sobre la disminución de la incidencia de la hepatitis A.

## 2.2 ¿Se debe realizar cribado de la exposición al VHA a todos los pacientes infectados por el VIH o sólo a subgrupos específicos?

La determinación prevacunal de anticuerpos para el VHA es coste-efectivo cuando la seroprevalencia del VHA en la comunidad es superior al 30%<sup>101-105</sup>. En los países de endemicidad baja, como España, podría no ser necesario realizar la serología del VHA a los menores de 15 años y considerar la posibilidad de vacunación de todos. Únicamente en los casos de niños y adultos jóvenes procedentes de áreas geográficas de elevada endemicidad (América Latina, África o Asia, excepto Japón), podría ser coste-efectivo realizar el estudio prevacunal<sup>101,102</sup>.

La hepatitis A representa un riesgo para la salud en los pacientes infectados por el VIH. La prevalencia de anticuerpos anti-VHA en pacientes VIH+ atendidos en una clínica de ITS de Madrid en el año 2003 fue del 58,5%<sup>89</sup>. Por otro lado, dos estudios multicéntricos, realizados en pacientes VIH+, uno en 1.260 pacientes atendidos en 38 hospitales españoles y otro en 1.560 pacientes en seguimiento en 3 hospitales de Madrid encontraron que la prevalencia de anticuerpos IgG frente al VHA era del 74% y 78%, respectivamente<sup>104</sup>.

### **Recomendación:**

- Se debe realizar la serología frente al VHA a todos los pacientes adultos infectados por el VIH, independientemente de la edad, sexo y categoría de exposición, con el objetivo de excluir a los ya inmunizados, identificar a los susceptibles y proceder a su vacunación, previo estudio inmunológico. (A-IIa)

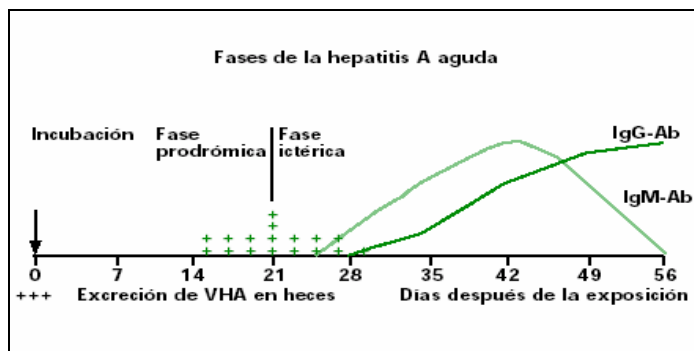
## 2.3 ¿Existe alguna peculiaridad diagnóstica en pacientes VIH positivos respecto a los negativos?

La prueba diagnóstica de enzimoimmunoanálisis (EIA) utilizada habitualmente para la detección de anticuerpos frente a VHA se utiliza indistintamente para los pacientes con y sin infección por el VIH. Los dos marcadores serológicos empleados son: IgM anti-VHA para el diagnóstico de la infección aguda, cuya positividad se mantiene hasta los 3-6 meses posteriores al inicio de la sintomatología e IgG anti-VHA que demuestra exposición previa al virus o vacunación (figura 1).

La detección del VHA en las heces o en la sangre mediante técnicas de microscopía electrónica o de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no se realiza rutinariamente y sólo se emplea en estudios de investigación.

La coinfección por el VIH no modifica significativamente la dinámica de aparición de los marcadores serológicos<sup>105</sup>.

Figura 1.





## 2.4 Prevención / Vacunación.

### ➤ Prevención: Medidas de higiene general

En la actualidad, los adultos jóvenes se infectan preferentemente por consumo de agua contaminada y alimentos frescos en los viajes a países con alta endemicidad<sup>106-108</sup> o por manipulación de heces de bebés atendidos en guarderías<sup>109</sup>.

La contaminación fecal inadvertida es frecuente durante las relaciones sexuales. Las medidas típicamente utilizadas para prevenir la transmisión de otras ITS (el uso del condón) y el mantenimiento de una “buena higiene personal” podrían no ser suficientemente eficaces para evitar la transmisión del VHA<sup>86</sup>.

### Recomendaciones:

- Para prevenir la transmisión de la HA, se recomienda la adopción de medidas higiénicas personales, tales como el lavado de manos (especialmente después de utilizar el servicio, cambiar un pañal o antes de preparar la comida o comer), evitar el consumo de vegetales crudos no controlados adecuadamente (hortalizas y frutas frescas) y evitar la ingesta de pescados o moluscos crudos procedentes de aguas contaminadas (A-IIb).
- En los viajes a zonas endémicas se tomarán precauciones con el agua: consumir el agua embotellada, evitar el hielo en la bebida, etc. (A-IIb).
- En las relaciones sexuales se recomienda el uso de preservativo y una higiene adecuada, aunque pueden ser menos eficaces para evitar la transmisión de VHA, que para otras infecciones de transmisión sexual (A-IIIb).

### ➤ Prevención. Vacunación

La vacuna es el medio más eficaz para prevenir la infección por el VHA. La prevención primaria se realiza mediante la administración de la correspondiente vacuna y de la inmunoglobulina específica. En la actualidad existen 2 vacunas aprobadas con formulaciones para uso pediátrico y de adultos y son intercambiables, por lo que no resulta necesario utilizar la misma marca comercial para completar la vacunación<sup>102</sup>. La pauta recomendada consiste en la administración de 2 dosis, la segunda a los 6 a 18 meses de la primera. Si la administración de la segunda dosis se retrasa no es necesario repetir la primera<sup>110</sup>.

Las vacunas son muy inmunogénicas e inducen la aparición de anticuerpos neutralizantes en más del 94% de los sujetos un mes después de la primera dosis y en prácticamente el 100% tras la segunda<sup>111-115</sup>. La vacuna no debe ser administrada a niños menores de 2 años<sup>113-114</sup>. Además, su utilización no ha sido evaluada en mujeres gestantes, si bien es probable que la administración sea segura durante el embarazo por la formulación con virus inactivados. La vacuna es muy segura y produce escasos efectos adversos<sup>114,115</sup>. Una de sus contraindicaciones es la hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes.

Existe una vacuna combinada frente al VHA y al VHB para personas mayores de 17 años. La pauta consiste en la administración de 3 dosis en los meses 0, 1 y 6. También se puede administrar en 4 dosis a los días 0, 7 y 21 a 30 con una dosis de refuerzo a los 12 meses. Un estudio realizado en pacientes con hepatopatía crónica por VHC ha demostrado que la vacunación combinada de hepatitis A+B utilizando

una pauta rápida (0-7-21 días) es segura y altamente inmunogénica frente a ambos virus<sup>116</sup>. Sin embargo debemos puntualizar que en pacientes infectados por el VIH, la dosis de antígeno de VHB en la vacuna combinada, puede ser insuficiente.

➤ **Prevención: Eficacia de la vacuna en pacientes VIH+**

La vacuna ha demostrado ser menos inmunogénica en pacientes con hepatopatías crónicas, inmunocomprometidos, receptores de trasplante y personas de edad avanzada con seroconversión en un rango entre 26-93% de los pacientes<sup>103,117,118</sup>.

En un estudio, se comparó la respuesta en 90 pacientes VIH+ con la de 44 controles sin infección por VIH. La seroconversión tras 2 dosis de vacuna se produjo en el 88% de los pacientes VIH+ frente al 100% de los controles. La seroconversión fue más probable en pacientes infectados por el VIH con cifras de linfocitos CD4>540 células/mm<sup>3</sup><sup>103</sup>. En otro estudio seroconvirtió un 68% los pacientes con más de 200 CD4 frente al 9% los pacientes con menos<sup>119</sup>. La vacunación frente al VHA es bien tolerada y no parece afectar al curso de la infección por el VIH ni a los niveles de carga viral<sup>120</sup>. La administración de la vacuna debe hacerse en los estadios más precoces de la infección, posponiéndola en los pacientes con inmunodepresión grave.

**Recomendaciones:**

- La vacunación en los pacientes VIH+ se indicará en los pacientes susceptibles que tengan cifras de linfocitos CD4+ por encima de 200 células/mm<sup>3</sup> (A-Ia) y de modo especial en los que presenten hepatopatías crónicas (A-IIb).
- En los individuos con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> se deberá posponer la vacunación hasta que se produzca un incremento de los niveles de CD4 bajo cobertura antirretroviral (A-IIa). Si se vacuna en esta situación la revacunación debe ser considerada después de que los niveles de CD4 hayan ascendido (A-IIIa).
- Las dos presentaciones comerciales son intercambiables, por lo que no resulta necesario utilizar la misma marca comercial para completar la vacunación (A-IIb).
- La pauta vacunal consiste en la administración de 2 dosis, la segunda a los 6 a 18 meses después de la primera. Si la administración de la segunda dosis se retrasa no es necesario repetir la primera dosis (A-IIb).

➤ **Prevención: Control Post-vacunal**

Algunos estudios han demostrado que la inmunoprotección frente al VHA inducida por la vacuna se mantiene después de más de 6 años de seguimiento. En este sentido algunos modelos sugieren que la inmunidad puede persistir durante al menos 20 años sin necesidad de revacunación<sup>102,111,117,121</sup>. Debido a las elevadas tasas de respuesta a la vacuna tanto en adultos como en jóvenes y a que no existen estudios longitudinales no se pueden establecer recomendaciones de revacunación.

**Recomendación:**

- No se aconseja realizar rutinariamente determinaciones postvacunales del título de anticuerpos frente al VHA ni la administración de dosis adicionales de vacuna (A-IIb).

## **2.5 Actitud ante casos de hepatitis aguda A en VIH+**

Varios estudios han encontrado una duración significativamente mayor y títulos más elevados de RNA-VHA en los pacientes infectados por el VIH independientemente de la carga viral del VIH-1 y del recuento de linfocitos CD4 y una frecuencia más elevada de complicaciones y de hospitalizaciones<sup>122,123</sup>.

En los casos de hepatitis aguda en pacientes que reciben terapia antirretroviral, puede resultar necesario suspender el tratamiento para evitar el riesgo de hepatotoxicidad severa. Esta situación puede provocar un incremento de la carga viral del VIH y una disminución del número de linfocitos CD4+. En un estudio realizado en 35 personas VIH+ que desarrollaron una hepatitis aguda por VHA, en los que fue necesario suspender el TAR durante una media de 57 días, el 11% requirió hospitalización y, tras superar la hepatitis aguda, en un 25% de los casos fue necesario cambiar el TAR por fallo virológico. Además se observó que un año después estos pacientes presentaban una carga viral del VIH-1 más elevada que el grupo control<sup>124</sup>. Por el contrario, otros estudios no han encontrado que la infección por el VIH en sujetos sin inmunodepresión grave modifique la historia natural de la hepatitis aguda producida por el VHA<sup>125</sup>.

### **Recomendación:**

- En los casos de hepatitis aguda en los pacientes que reciben terapia antirretroviral, en ocasiones debe suspenderse el tratamiento de forma temporal para evitar el riesgo de hepatotoxicidad severa (C-IIIa).

## **2.6 Manejo de contactos**

La profilaxis secundaria de la HA mediante la administración de la vacuna es eficaz en los convivientes de pacientes diagnosticados de HA y así lo demuestra un estudio en el que se administró la vacuna a un grupo de convivientes y a otro no. Entre los no vacunados el 13,3% desarrollaron hepatitis A frente al 2,8% entre los convivientes vacunados, demostrando una eficacia del 79%<sup>126</sup>.

El uso exclusivo de la vacuna no está recomendado como profilaxis post-exposición ya que la inmunización pasiva con gammaglobulina específica produce una más rápida respuesta frente a la infección, si bien de duración transitoria (1-2 meses)<sup>127</sup>. Algunos estudios han sugerido, que la administración simultánea podría reducir la inmunogenicidad de la vacuna<sup>128,129</sup>.

El manejo de los contactos seropositivos frente al VIH (con o sin TAR), no difiere del de los VIH negativos.

### **Recomendación:**

- En los contactos VIH+ no inmunizados frente al VHA en los que se requiera una protección inmediata se debe administrar simultáneamente, en diferentes áreas anatómicas, una dosis intramuscular de inmunoglobulina (0,02 mL/Kg peso) y la primera dosis de la vacuna (si los linfocitos CD4 son superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>). Los contactos que hayan recibido una dosis de vacuna de hepatitis

A al menos un mes antes de la exposición no precisan recibir la inmunoglobulina (B-IIb).

## **RECOMENDACIONES SOBRE LA INFECCIÓN POR VHB**

### **3.1.- Epidemiología de la coinfección VIH-VHB**

La baja supervivencia inicial de los pacientes infectados por VIH con el rápido desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia y muerte, ha dado paso, con la implantación de tratamientos antirretrovirales, a una vida prácticamente libre de enfermedad. Este cambio en la historia de la enfermedad posibilita el desarrollo de problemas paralelos, asociados o no a los factores de riesgo característicos de la infección por VIH. Uno de estos es la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB), causante a medio plazo de hepatopatía crónica y carcinoma hepatocelular (CHC). Tanto el VIH, como el virus de la hepatitis B (VHB) comparten las vías de transmisión y afectan a los mismos grupos de riesgo por lo que la presencia de una coinfección por ambos virus puede resultar relativamente frecuente.

Entre el 3% y el 5% de los pacientes infectados por el VIH, en nuestro medio, presentan infección activa por el VHB (HBsAg positivo)<sup>1</sup>. Se demuestra infección previa por el VHB (anti-HBc positivo) hasta en el 76% de los pacientes ADVP, tasa 5 veces mayor que en el grupo de transmisión sexual<sup>1</sup>, aunque en los últimos años se ha observado una tendencia decreciente debido a los cambios en la epidemiología del VIH y a la vacunación de las poblaciones de riesgo. Así, en los datos de la Cohorte RIS (Red de Investigación en SIDA), que abarca 2.954 pacientes que comenzaron seguimiento de la infección por VIH desde 2004 a 2007 en 19 hospitales españoles (disponible en [http://www.retic-ris.net/upload/files/TABLAS\\_del\\_informe\\_jun07\\_total\\_centros\\_internet.pdf](http://www.retic-ris.net/upload/files/TABLAS_del_informe_jun07_total_centros_internet.pdf)) se ha observado que el 5,3% presentan HBsAg positivo, el 2% tienen el HBeAg positivo, y el 34,5% tienen Anti-HBc positivo, porcentaje bastante menor que el previo de 80%. El genotipo más frecuente es el A como corresponde a nuestra área geográfica.

### **3.2.- Historia natural de la infección por el VHB**

Se han identificado 3 fases en la infección crónica por el VHB: la fase de tolerancia inmune, la fase de inmunidad activa, y la fase de hepatitis B inactiva (portador inactivo).

1.- La fase de tolerancia inmune se observa casi exclusivamente en niños que se infectan al nacer de madres con el HBeAg positivo y que tienen niveles elevados de ADN-VHB en plasma. El VHB no es patógeno en estas condiciones a pesar de tener el HBeAg positivo. Tienen niveles elevados de ADN-VHB (por encima de 20,000 UI/ml (>100,000 copias/ml), transaminasas normales y en la biopsia hepática una inflamación mínima o ausente. Esta fase puede durar hasta la edad adulta, aunque la mayoría de los individuos pasan a la fase de inmunidad activa durante la infancia.

2.- Fase de inmunidad activa: el sistema inmunológico reconoce al VHB como un intruso e intenta erradicar el virus, pero la respuesta citotóxica es débil. Esta fase se caracteriza por niveles de GPT elevados o fluctuantes, ADN-VHB >2000 IU/mL (generalmente >20,000 UI/ml), e inflamación hepática activa. Tras unos cuantos años en esta fase, la mayoría de las personas desarrollan hepatitis crónica HBeAg-positiva, que puede acompañarse de fibrosis hepática.

3.- Fase de portador inactivo. En algún momento, la mayoría de los pacientes perderán el HBeAg y seroconvertirán espontáneamente a anti-HBe. Tras esta seroconversión puede reaparecer una fase de inmunidad activa con inflamación hepática persistente, y a veces una situación de inmunidad activa alternante, con HBe Ag cambiante.

### **3.2.1.- Factores de riesgo de progresión de la enfermedad**

Existen varios factores que aumentan la probabilidad de desarrollar daño hepático y CHC en la infección crónica por VHB<sup>130</sup>.

1.- El mayor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas (cirrosis o CHC) tiene lugar durante las fases de inmunidad activa. Se correlaciona de forma directa con los niveles de ADN del VHB y es más acusado con determinados genotipos y mutaciones (precore) del virus<sup>131</sup>. Se han identificado 8 genotipos del VHB (A-H), y múltiples subgenotipos. El genotipo A se encuentra en África sub-Sahariana (A1) norte de Europa y Estados Unidos (A2). El genotipo A1 se asocia con CHC en varones jóvenes, a menudo sin cirrosis<sup>131</sup>, mientras que el A2 se asocia con cirrosis y CHC en personas mayores. Los genotipos B y C se encuentran en Oriente, Sudeste asiático y Pacífico. El genotipo C se asocia a una enfermedad más agresiva (mayores porcentajes de carcinoma y cirrosis). El genotipo D aparece en los países mediterráneos, Europa del este, Oriente Medio e India y se asocia con hepatitis crónica antiHBe positiva.

El mutante precore, se encuentra con frecuencia en los pacientes con hepatitis crónica anti-HBe positiva, también se puede encontrar en pacientes con ese anticuerpo pero inactivos.

2.- Coinfecciones: la coinfección con el virus C de la hepatitis<sup>132</sup> aumenta el riesgo de cirrosis y especialmente de CHC. La coinfección con el virus "delta" también aumenta el riesgo de cirrosis, aunque no existe absoluta concordancia en los resultados de diferentes estudios, ya que en algunos se demuestra que en los pacientes VIH/VHB positivos aumenta las probabilidades de negativización del HBsAg e incluso de normalización de la histología hepática<sup>133,134</sup>. Probablemente el VHD es capaz de inducir inmunológicamente la eliminación de las células infectadas durante la fase replicativa de la infección crónica por el VHB. Así mismo la coinfección con el VIH se asocia con inflamación más grave.

3.- Otros factores de riesgo para el desarrollo de CHC en estos pacientes son: sexo varón, edad más avanzada e historia familiar de CHC.

### **3.2.2.- Particularidades en el paciente infectado por el VIH**

Se ha observado en diversas cohortes, que la presencia de HBsAg en los pacientes infectados por el VIH triplica el riesgo de mortalidad por causa hepática (sin repercusión sobre el desarrollo de sida o sobre la mortalidad por esta causa)<sup>2,3</sup>, y aumenta especialmente la mortalidad por CHC (hasta el 50% de las muertes por causa hepática)<sup>4</sup>. La coinfección por el VIH y el VHB (como consecuencia de la depresión de los linfocitos CD4) condiciona una mayor frecuencia de portadores crónicos del VHB, mayores niveles de viremia VHB, de cronificación y reactivaciones de la hepatitis, y una evolución más rápida a cirrosis y CHC<sup>135,136</sup>. Además, la hepatopatía originada por el VHB puede estar implicada en una mayor toxicidad de los antirretrovirales en estos pacientes<sup>137</sup>.

### **3.3.- Diagnóstico y formas clínicas de presentación**

Tras haber adquirido la infección por el VHB e independientemente de la posible infección por el VIH, se inicia una fase de infección aguda, que en general se resuelve espontáneamente (de forma excepcional se producen formas de hepatitis aguda fulminante). Como consecuencia de la inmunodepresión celular que condiciona la infección por el VIH, en estos pacientes es más frecuente el paso a infección crónica<sup>137-139</sup>.

#### **3.3.1.- Cribaje de hepatitis B en la población infectada por el VIH**

Dada la asociación entre ambas infecciones y la coincidencia de múltiples factores que contribuyen a la aparición de enfermedad hepática en los pacientes con infección por el VIH, es obligado investigar la posible existencia de infección por el VHB en todos los pacientes seropositivos para el VIH y, de ser negativa, indicar la vacunación correspondiente.

#### **Recomendación:**

- Está indicado efectuar pruebas de cribado acerca del VHB en todos los pacientes infectados por el VIH, independientemente de cuál sea el grupo de riesgo al que pertenecen (A-IIIa).

#### **3.3.2.- Diagnóstico de la hepatopatía por el VHB en los pacientes VIH positivos**

##### **Criterios diagnósticos de hepatitis aguda por el VHB**

El diagnóstico de la infección aguda por el VHB en los pacientes infectados por el VIH no tiene ninguna peculiaridad con respecto a la población sin infección por el VIH. Se basa en la presencia del HBsAg (el marcador serológico básico de infección por el VHB), que aparece entre una y diez semanas después de la exposición, y se sigue del desarrollo de IgM anti-HBc. La presencia del HBeAg es un marcador de infectividad y de replicación viral, que puede confirmarse mediante la titulación de ADN del VHB. La elevación de transaminasas refleja el grado de inflamación hepática.

##### **Criterios diagnósticos de hepatitis crónica por el VHB**

Tampoco los criterios diagnósticos de hepatitis crónica por el VHB difieren en base a la posible existencia de coinfección por el VIH. La persistencia del HBsAg durante más de seis meses va asociada con la presencia de viremia (ADN-VHB) e IgG anti-HBc. Puede persistir positividad del HBeAg, o puede desarrollarse seroconversión (aparición de anti-HBe), y ésta se acompaña en general de un descenso importante del ADN-VHB. Sin embargo, ciertos virus presentan deficiencia genética con mutación precore que impide sintetizar el HBeAg (hepatitis crónica con HBeAg negativo), en cuya situación este parámetro no aporta información sobre la actividad replicativa del VHB. En cualquier caso, si existe coinfección con el VIH generalmente el grado de replicación del VHB es mayor<sup>139</sup> y las tasas de seroconversión son significativamente más bajas: se ha observado la negativización espontánea del HBeAg a lo largo de cinco años en el 49 % de los pacientes con infección por el VHB, mientras que este hecho se produjo solamente en el 12% de los pacientes coinfectados por VHB y VIH<sup>137,139</sup>.

En las exacerbaciones agudas de la hepatitis crónica la determinación del HBeAg puede ser variable, pero inequívocamente será detectable el ADN-VHB. Puede

producirse la serorreversión del HBeAg, que se hace de nuevo positivo, con desaparición de anti-HBe, y este hecho es más frecuente en los pacientes coinfectados por VHB/VIH que en los infectados exclusivamente por el VHB (36% frente a 9%, respectivamente;  $p=0,036$ )<sup>140</sup>, tal vez por incapacidad del sistema inmunológico para mantener la infección por VHB en estado latente.

Generalmente durante la hepatitis crónica por el VHB se confirma el grado de hepatonecrosis por la elevación de las transaminasas, que típicamente se elevan menos en los pacientes coinfectados con el VIH, probablemente por una menor respuesta inflamatoria relacionada con la inmunodepresión<sup>139</sup>.

### **3.3.3.- Interpretación de patrones serológicos especiales**

#### **Anti-HBc aislado**

La presencia de anti-HBc con negatividad del HBsAg y de los anticuerpos anti-HBs, es un patrón descrito en raras ocasiones en la población general de sujetos que tienen o han padecido infección por el VHB. Este hecho, alcanza en los pacientes VIH positivos una prevalencia entre un 10% y un 35% y es 5 veces más frecuente en pacientes coinfectados por VHC<sup>141,142</sup>. Puede obedecer al debilitamiento de los anticuerpos anti-HBs después de una infección muy prolongada, a una escasa capacidad replicativa del VHB con baja producción de HBsAg, o más raramente se puede tratar de una infección reciente (período ventana)<sup>143,144</sup>.

Se ha observado que la persistencia de anti-HBs y su aparición en los pacientes con anti-HBc aislado guarda relación directa con la mejoría inmunológica derivada del TAR<sup>145</sup>.

Es posible que en estos pacientes se produzcan brotes intermitentes de viremia, lo que ha permitido detectar ADN-VHB en al menos alguna de las determinaciones sucesivas efectuadas en 51 de 57 pacientes durante 31 meses de seguimiento<sup>146</sup>.

#### **Recomendación:**

- El screening de la infección por el VHB no debe basarse sólo en la detección de HBsAg o anti-HBs. Aunque estas pruebas sean negativas, la positividad de los anticuerpos anti-HBc, debe considerarse como evidencia de infección por el VHB, cuya actividad puede confirmarse mediante la determinación del ADN del VHB (B-IIa).

#### **Infección oculta por el VHB**

Esta entidad se define por la presencia de ADN-VHB, (con frecuencia a títulos bajos), con HBsAg negativo y generalmente con anti-HBc positivo. Se ha observado en el 10% de los pacientes infectados por el VIH con HBsAg negativo y anti-HBc positivo de una cohorte de 699 pacientes, y en el 41% de dichos pacientes los Ac anti-HBs eran positivos<sup>147</sup>, lo que demuestra la incapacidad de los mismos para la eliminación definitiva del VHB. Para explicar la aparición de esta entidad se ha sugerido que tal vez el VHB infectante presenta mutaciones en la región S del genoma, que impiden la producción del HBsAg<sup>148</sup>. Sin embargo, la infección oculta por el VHB también parece relacionarse con situaciones más avanzadas de la infección por el VIH (mayor carga viral del VIH: >1000 copias/ml, OR 4,88; o recuentos más bajos de linfocitos CD4), y es menos frecuente si existe coinfección

por el VHC (OR 0,26)<sup>147,149</sup> o si se administra tratamiento antirretroviral en el que se incluyan fármacos activos frente al VHB.

Existe controversia acerca de las implicaciones que pueda tener este estado de infección oculta sobre la posible aparición de brotes de hepatonecrosis, progresión de la fibrosis hepática o desarrollo de CHC a lo largo del seguimiento<sup>143,147,150</sup>. En cualquier caso, puede afirmarse que la presencia de anti-HBs no descarta la posible existencia de infección oculta por el VHB.

Existe una pequeña fracción de pacientes coinfectados por VIH/VHB, en los que la infección por el VHB es aún más silente, de modo que todos sus marcadores serológicos (HBsAg, anti-HBs y anti-HBc) son negativos y dicha infección sólo puede demostrarse por la presencia de ADN-VHB<sup>151</sup>. Este hecho, aunque infrecuente, se da más a menudo entre los pacientes con infección por el VIH. En un estudio prospectivo de una cohorte de 909 pacientes infectados por el VIH sin infección conocida por el VHB, se demostró positividad del ADN-VHB en 43 pacientes, 5 de los cuales tenían todos los parámetros serológicos del VHB negativos<sup>152</sup>. Esta situación de infección no evidenciable por los tests serológicos puede tener implicaciones patogénicas y sobre la transmisión del virus en transfusiones o trasplantes<sup>153</sup>.

### **Recomendación:**

- No está justificada la determinación del ADN-VHB de forma generalizada en pacientes con todos los marcadores serológicos del VHB negativos, debiendo reservarse para aquéllos con alteraciones en la bioquímica hepática u otros datos de hepatopatía de causa no aparente. (A-IIa).

### **Coexistencia de HBsAg y antiHBs**

En situaciones excepcionales puede darse la presencia de ambos marcadores serológicos dentro del mismo paciente infectado por el VIH, que indican la existencia de infección activa por el VHB en presencia de antiHBs. Aunque no se han aportado argumentos definitivos para explicar este hecho inusual, probablemente su aparición guarda relación con una respuesta inmunológica debilitada por el estado de inmunodepresión que condiciona la infección por el VIH<sup>154</sup> o bien puede deberse a infección simultánea por cepas diferentes del VHB, alguna de ellas con mutaciones que la hacen insensible a la presencia de antiHBs.

### **3.3.4.- Técnicas moleculares en el diagnóstico y manejo de la infección por VHB**

Existen tres tipos de tests moleculares diagnósticos disponibles para el diagnóstico y manejo de los pacientes con infección crónica por VHB: determinación cuantitativa de la viremia, estudio genotípico y test para establecer la presencia de mutaciones que confieran resistencia al tratamiento antiviral.

#### **Determinación cuantitativa de la viremia**

El objetivo de cualquier tratamiento antiviral es negativizar lo antes posible el ADN-VHB. El descenso del ADN-VHB durante el tratamiento permite definir el tipo de respuesta al fármaco antiviral, y el rebote virológico (elevación de más de un logaritmo por encima del nivel basal) sugiere el desarrollo de resistencia.



La primera generación de tests para la determinación cuantitativa del ADN-VHB en sangre periférica estaban basados en la hibridación y se medían en picogramos por mililitro. En el momento actual se deben utilizar tests basados en la tecnología de PCR en tiempo real que permite un límite de detección más bajo (35 copias /ml), un rango más amplio de valores lineales y una precisión excelente<sup>155</sup>. Esta técnica ha permitido el diagnóstico de pacientes con viremia baja y eliminado la necesidad de diluciones para los pacientes con carga viral muy alta. Los resultados son reportados en unidades internacionales que equivalen a 5.4 copias<sup>156</sup>.

### **Recomendaciones:**

- Se debe determinar la viremia de VHB (ADN-VHB), basalmente y durante el tratamiento antiviral, y siempre que vaya a iniciarse tratamiento antirretroviral en pacientes con algún marcador serológico de VHB (A-IIIa).
- De forma ideal deben utilizarse los tests basados en la tecnología de PCR en tiempo real, expresados en unidades internacionales (A-IIb).

### **Estudios genotípicos**

La tasa de respuesta al interferón pegilado o estandar es mayor en el genotipo A<sup>157</sup>. Sin embargo, no se han observado diferencias relevantes en la respuesta a los antivirales en los distintos genotipos<sup>158</sup>.

Dada su limitada utilidad clínica no se realiza en la mayor parte de los laboratorios generales. Se realiza mediante una técnica de PCR más hibridación que viene en un Kit comercial (INNO-Lipa, Innogenetics). Su eficacia es mayor del 97% en comparación con la secuenciación directa<sup>159</sup>.

### **Recomendación:**

- La determinación del genotipo del VHB es de escasa utilidad en la práctica clínica y se reserva a los pacientes que van a recibir interferón (C-IIb).

### **Estudio de resistencias**

La presencia de resistencias debe ser sospechada en un paciente con buen cumplimiento terapéutico y con una elevación de la viremia mayor de 1 log sobre la basal, especialmente en aquellos pacientes con respuesta documentada previamente. En el momento actual es recomendable realizar un estudio de resistencias en los pacientes con sospecha analítica ya que puede alterar el algoritmo terapéutico. Podemos elegir un antiviral que no presente resistencia cruzada con las mutaciones detectadas.

La resistencia puede ser documentada de dos maneras diferentes: el estudio fenotípico o por secuenciación del genoma. El estudio fenotípico requiere un análisis de la mutación en presencia de fármaco, es muy complejo y está lejos del alcance de la mayoría de laboratorios. La secuenciación directa puede identificar mutaciones conocidas y potencialmente implicadas. Sin embargo es un método poco sensible para la detección de mutaciones que se encuentren en una concentración baja.

La mayor parte de los laboratorios utilizan el INNO-Lipa descrito en el apartado anterior que permite identificar sólo las mutaciones conocidas<sup>160</sup>.

### **Recomendación:**

- La detección de mutaciones de resistencia del VHB, mediante técnicas moleculares, puede ser útil cuando a lo largo del tratamiento aparece fallo terapéutico (C-IIIb).

### **3.3.5.- Diagnóstico histológico**

La biopsia hepática proporciona una información muy útil para el diagnóstico, pronóstico y evaluación terapéutica de los pacientes coinfectados por el VHB y el VIH. Sin embargo, desde el punto de vista diagnóstico, las pruebas serológicas y la cuantificación de la viremia son suficientes para el diagnóstico de infección y para la monitorización del paciente. Antes de iniciar tratamiento antiviral, la biopsia puede tener un papel clave en aquellos pacientes que cumplan sólo alguno de los criterios de tratamiento (transaminasas elevadas con carga viral baja o carga viral alta con transaminasas normales).

Los métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis (elastografía hepática, test serológicos de fibrosis) se han evaluado en hepatitis C. Es necesario esperar a los estudios en marcha que evaluarán su eficacia en pacientes con hepatitis B.

#### **Recomendación:**

- No es imprescindible la realización de biopsia hepática ni para el diagnóstico de la infección por el VHB ni para la vigilancia del tratamiento. Sin embargo, puede resultar decisiva para el inicio del tratamiento en casos con discrepancia entre la cuantificación de transaminasas y la viremia (C-IIIb).

### **3.4 Tratamiento de la infección crónica por VHB.**

#### **➤ Objetivo del tratamiento:**

Es el evitar la evolución a cirrosis, insuficiencia hepática o aparición de hepatocarcinoma, mediante la supresión persistente de la replicación viral, logrando la indetectabilidad de la carga viral, que se acompaña de mejoría histológica. No podemos garantizar la erradicación del virus, ya que persiste un reservorio intranuclear hepático, de ADNccc (circular, cerrado, covalente).

#### **➤ Criterios para iniciar el tratamiento de hepatitis crónica B**

El riesgo de lesión hepática está estrechamente relacionado con la fase de la infección y ésta a su vez con los niveles de carga viral del VHB y los niveles de transaminasas, por lo que las indicaciones de tratamiento se hacen considerando estos parámetros.

Los pacientes coinfectados, tienen una mayor mortalidad y un curso más agresivo de la enfermedad<sup>7,161</sup>. Por otra parte el tratamiento antirretroviral, que incluye fármacos activos frente a la infección por VHB, se asocia con una menor mortalidad de causa hepática y con mejoría clínica y analítica en pacientes con hepatopatía avanzada<sup>162</sup>.

#### **Recomendaciones:**

- En todo paciente coinfectado con ADN-VHB detectable, que vaya a iniciar tratamiento antirretroviral, o esté en tratamiento frente al VIH, se deben incluir fármacos eficaces frente a VHB (A-IIIa).

- Los pacientes con ADN-VHB mayor o igual a 2.000 UI/mm<sup>3</sup>, con transaminasas elevadas tienen indicación de tratamiento (A-IIIb).
- En pacientes con transaminasas normales, debe evaluarse el daño histológico y en consecuencia decidir el tratamiento, mediante la realización de una biopsia hepática (A-IIIb) o considerar la evaluación por un método alternativo (B-IIIb).
- En pacientes con cargas virales por debajo de 2.000 UI, se debe valorar el daño histológico y según el resultado se considerará el tratamiento (B-IIIb).
- En pacientes con cirrosis compensada y carga viral de al menos 2.000 UI/mm<sup>3</sup> (A-IIIb). Con menos de 2.000 UI/mm<sup>3</sup> se puede considerar (B-IIIb).
- En casos de cirrosis descompensada y viremia detectable, de cualquier nivel (A-IIb).

### ➤ **Fármacos disponibles**

En el momento actual disponemos de los siguientes fármacos comercializados, con eficacia frente a VHB: interferón estándar y pegilado, lamivudina, emtricitabina, adefovir, tenofovir, entecavir y telbivudina.

La mayoría tienen también actividad frente al VIH y pueden inducir resistencias en ambos virus. Este es el caso de lamivudina, emtricitabina, tenofovir y entecavir.

- 1) IFN pegilado, más potente que el interferon estándar, disminuye la carga viral en 2-4,5 logs. No actúa sólo como antiviral. Tienen mayores posibilidades de respuesta, los pacientes más jóvenes, con HBeAg positivo, menores niveles de ADN-VHB, transaminasas elevadas, genotipos A y B y probablemente mayores recuentos de CD4.
- 2) Lamivudina. Es un análogo de la citidina capaz de disminuir la carga viral VHB en 3-4 logaritmos. La eficacia aumenta con el tiempo de tratamiento, pero también lo hace el porcentaje de resistencias. La presencia de mutaciones se correlaciona con rebotes de la carga viral y menor pérdida de HbeAg. En presencia de las mutaciones L173V, L180M y M204V de la polimerasa, se han descrito mutantes en las que la vacuna no es eficaz, por cambios en el antígeno de superficie<sup>163</sup>. Estas cepas mutantes se producen entre un 2-17% de los pacientes coinfectados en tratamiento con lamivudina y viremia no suprimida<sup>164,165</sup>.
- 3) Emtricitabina. Análogo de la citidina, es capaz de disminuir la carga viral, más de 4 logaritmos con un 13% de resistencias a las 48 semanas de terapia<sup>166</sup>.
- 4) Adefovir. Es un nucleótido análogo de la adenosina, capaz de disminuir la carga viral de VHB en 3.5-4.7 logaritmos y eficaz frente a virus que han desarrollado o no resistencia a lamivudina. Se desarrolla resistencia con menor frecuencia que en el caso de lamivudina. Tras 5 años de tratamiento, el 20% presenta las mutaciones rtA181V y rtN236T<sup>167,168</sup>. Hasta el momento no se ha objetivado resistencias en las mutaciones K65R, o K70E del VIH, incluso con métodos de alta sensibilidad.
- 5) Tenofovir. Es un nucleótido análogo de la adenosina, disminuye la carga viral en 3-4 logaritmos, más eficaz que adefovir, en la supresión viral y en tiempo a

indetectabilidad, frente a virus resistentes o no a lamivudina<sup>169-171</sup>. Las resistencias en los primeros 12 meses de tratamiento, son infrecuentes.

- 6) Entecavir, nucleósido análogo de la guanosina, disminuye la carga viral en 5-6,9 logaritmos. Tiene una acción moderada frente al VIH y puede seleccionar la mutación M184V en pacientes en monoterapia con entecavir, con y sin tratamiento previo con lamivudina<sup>172,173</sup>.
- 7) Telbivudina, análogo de la timidina, disminuye la carga viral 5-6,4 logaritmos. A los dos años desarrollan resistencias un 25% de los pacientes con HBeAg positivo y un 11% de los negativos<sup>174</sup>. Durante el tratamiento se pueden elevar los enzimas musculares. Tiene resistencia cruzada con lamivudina.

#### ➤ **Tratamiento combinado anti VHB en coinfectados**

Se han evaluado las combinaciones de: interferon con lamivudina, tenofovir más lamivudina, adefovir con lamivudina o emtricitabina. Ninguna de estas asociaciones, ha demostrado beneficio significativo en seroconversión de HBeAg a anti-HBe, ni mayor durabilidad de la respuesta.

Sin embargo la terapia combinada puede ofrecer algunas ventajas a tomar en consideración en los pacientes coinfectados:

- Las asociaciones terapéuticas han demostrado un menor riesgo de aparición de resistencias y una supresión mayor de la carga viral con lo que el tratamiento de combinación puede ser eficaz durante un periodo más prolongado y preservar mejor opciones futuras, en un esquema terapéutico que se debe planificar a largo plazo<sup>175-177</sup>.
- Los datos disponibles muestran que en presencia de resistencias es mejor asociar fármacos que sustituirlos en monoterapia. En pacientes con resistencia previa a lamivudina, la asociación de adefovir produce de forma significativa menos recaídas y resistencias, que el cambio a adefovir<sup>178</sup>.
- La monoterapia en pacientes coinfectados, puede carecer de potencia intrínseca para lograr la supresión de la carga viral. Un porcentaje significativo de los pacientes coinfectados, mantienen replicación viral a pesar del tratamiento con lamivudina<sup>179</sup>.

Existe experiencia a largo plazo, con las combinaciones de tenofovir con lamivudina o emtricitabina y es una de las pautas preferentes de las recomendaciones de tratamiento antirretroviral de GESIDA/PNS<sup>180</sup>. En estas guías, se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en los pacientes con menos de 500 CD4 e indicación de tratamiento de su hepatopatía y considerarlo en pacientes con más de 500 CD4 e indicación de tratamiento de la infección por VHB.

#### **Recomendaciones:**

- El paciente coinfectado, salvo cuando se trate con interferon debe recibir siempre tratamiento combinado frente a VHB (A-IIb).
- **Recomendaciones de tratamiento con indicación de TAR.**

- Siempre que vaya a iniciarse un tratamiento antirretroviral, incluiremos dos fármacos activos frente a VHB, actualmente tenofovir emtricitabina o tenofovir lamivudina (A-IIb).
  - No se deben usar los nucleósidos o nucleótidos en monoterapia para VHB, por el riesgo de desarrollar resistencias frente al VIH (A-IIa).
  - Si no se puede utilizar tenofovir, en ausencia de resistencias, podría asociarse adefovir a la pauta antirretroviral. (B-Ib). No hay experiencia de la asociación de entecavir o telbivudina en este contexto, se podría considerar en casos concretos (C-IIIa).
- Tratamiento en pacientes con resistencia del VIH a fármacos que mantienen su actividad frente a VHB
- Se debe modificar el tratamiento antirretroviral a uno con eficacia contrastada frente al VIH, manteniendo un tratamiento combinado frente al VHB (A-IIIa).
  - Si hay resistencia del VIH frente a lamivudina, se debe continuar con la dosis eficaz frente a VHB, es decir 100 mg al día. Con otros fármacos, se continuará con dosis plenas (A-IIIa).
  - Si se ha desarrollado resistencia del VIH a tenofovir, podemos optar por mantenerlo asociado a la nueva pauta de tratamiento antirretroviral o cambiar a entecavir, telbivudina o adefovir, (A-IIIa). Ante la falta de experiencia se debe mantener una vigilancia estrecha de posibles toxicidades e interacciones (A-IIIa).
- Tratamiento del paciente con resistencias a fármacos del VHB y alternativas frente al VIH
- En pacientes con resistencia a lamivudina, se puede asociar tenofovir (A-IIb). Adefovir es otra alternativa, pero es menos potente que tenofovir (A-Ia).
  - En presencia de rebrote de la viremia VHB, se debe confirmar la cumplimentación del tratamiento y realizar un estudio de resistencias. (A-IIIb).
  - En estos momentos carecemos de alternativas con eficacia demostrada en pacientes con resistencia demostrada a tenofovir. En estos casos mantendremos algún fármaco eficaz frente a VHB por su eventual papel en la prevención de rebrotes de actividad (C-IIIb).
- Recomendaciones en pacientes sin tratamiento antirretroviral, con indicación de tratamiento de la infección por VHB:
- Podemos optar por una de las siguientes recomendaciones.
- Monoterapia con interferón un máximo de 48 semanas (B-Ib).
  - Asociar dos fármacos sin riesgo o con bajo riesgo de inducir mutaciones en el VIH. En este contexto sólo podemos asociar telbivudina y adefovir, sobre esta pauta no hay experiencia clínica (C-IIIa).
  - Se debe evitar la monoterapia con lamivudina, emtricitabina o tenofovir ya que comprometeríamos las futuras opciones terapéuticas frente al VIH (A-Ia).

- Se puede discutir con el paciente de nuevo el inicio de tratamiento antirretroviral completo (A-IIIa).

#### ➤ Duración del tratamiento

Los pacientes HBeAg –, tienen unos niveles de ADN-VHB menores y se logra en mayor proporción carga viral por debajo de 300 copias, pero tras la interrupción del tratamiento suelen presentar un rebrote de la misma<sup>181,182</sup>.

#### Recomendaciones en función de la presencia o no de HBeAg:

- Con ADN-VHB indetectable, se puede considerar la interrupción del tratamiento 12 meses después de la seroconversión de HBeAg a anti-HBe (C-IIIb).
- En los pacientes con HBeAg negativo, el tratamiento será en principio indefinido (B-IIIb).

#### ➤ Tratamiento en la mujer embarazada

Los siguientes fármacos están en la categoría B de seguridad en el embarazo: emtricitabina, tenofovir y telbivudina. En categoría C se han incluido: lamivudina, entecavir y adefovir. Es posible mantener una terapia eficaz durante el embarazo, con un margen de seguridad razonable. Además la mujer seropositiva debe de recibir un tratamiento antirretroviral plenamente eficaz para evitar la transmisión materno-fetal.

#### Recomendaciones:

- Toda mujer embarazada coinfectada debe recibir tratamiento antirretroviral, con tratamiento combinado frente a VHB (A-IIIa).
- La continuación o no del tratamiento tras el embarazo dependerá de si hay indicación o no de tratamiento de su infección por VHB y/o por VIH (A-IIIa).

#### ➤ Monitorización del tratamiento: que pruebas realizar y con que periodicidad

Se recomienda la utilización de técnicas sensibles de cuantificación de la viremia, ya que no conocemos el nivel de corte que pueda asociarse al riesgo de progresión de la lesión histológica. El fallo virológico antecede al rebrote bioquímico y al deterioro histológico, por lo que es fundamental su monitorización.

#### **Definiciones de respuesta terapéutica y hoja de ruta (roadmap):**

Un panel de expertos ha propuesto en pacientes sin infección por VIH bajo el concepto de Roadmap, la monitorización del tratamiento<sup>183</sup>, con las siguientes definiciones. A las 24 semanas y luego cada 3-6 meses se determina la carga viral para confirmar una supresión adecuada. En ausencia de una respuesta suficiente se debe asociar un nuevo fármaco eficaz o cambiarlo por uno más potente.

#### Se aplican los siguientes conceptos:

**Falta de respuesta:** Ausencia de disminución de al menos un logaritmo de la carga viral a los 3 meses de tratamiento, se considera la posibilidad de fallo primario.

**Respuesta virológica:** ADN-VHB indetectable a las 48 semanas de tratamiento por PCR a tiempo real.

**Respuesta virológica parcial:** Disminución mayor de un logaritmo pero con carga viral detectable a las 24-48 semanas.

**Recaida virológica:** Aumento de más de un logaritmo respecto al nadir conseguido. Suele preceder al rebrote bioquímico.

En pacientes coinfectados, no se ha validado pero la falta de respuesta en 3-6 meses, debería hacernos considerar la cumplimentación y la potencia antiviral de la pauta elegida.

#### **Pruebas a realizar:**

Se recomienda el control de transaminasas en cada control del VIH. Basalmente y mientras estén en tratamiento con fármacos activos frente a VHB, se realizará cuantificación del ADN-VHB, mediante técnicas ultrasensibles.

Cada vez tenemos más datos de monitorización por métodos no invasivos de la fibrosis hepática en pacientes infectados por VHB, aunque las elevaciones de transaminasas pueden distorsionar las mediciones realizadas por elastografía hepática.

#### **Detección de resistencias al tratamiento del VHB**

Las mutaciones a lamivudina tienen resistencia cruzada a emtricitabina y telbivudina y algún grado de resistencia cruzada a adefovir, tenofovir y entecavir<sup>184-187</sup>.

La resistencia a entecavir precisa la presencia de las mutaciones M204V y L180M más alguna mutación en las posiciones T184, S202 o M250.

#### **Recomendaciones:**

Determinaciones basales:

- transaminasas, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HbeAg, anti-HBe y ADN-VHB cuantitativo (A-IIb). Se puede considerar la realización del genotipado en pacientes que van a ser tratados con interferon (C-IIIb).
- Si vamos a considerar el tratamiento, debemos realizar una ecografía basal, estudio de coagulación y de alfafetoproteína (A-IIb).

Determinaciones durante el tratamiento:

- Transaminasas, en cada control programado, en principio cada 3-4 meses (A-IIIb).
- ADN-VHB basal, a las 12 y 24 semanas de tratamiento y luego cada 3-6 meses. Siempre que haya un aumento inexplicado de transaminasas o se vaya a modificar alguno de los componentes de la terapia antirretroviral, con actividad frente a VHB. (A-IIIa).

- Si se retira por cualquier motivo el tratamiento eficaz frente al VHB, hay que supervisar cuidadosamente los niveles de ALT y de ADN-VHB (A-IIIb).
- Al menos anualmente deben repetirse los marcadores serológicos de VHB. (A-IIIa).
- En pacientes con hepatopatía avanzada, deberá realizarse cada 6 meses, despistaje de hepatocarcinoma, mediante la realización de ecografía y determinación de alfafetoproteína (A-IIb).
- La falta de disminución de la carga viral de al menos un logaritmo tras 3-6 meses, debería hacernos considerar la cumplimentación del tratamiento (A-IIIb). Si el paciente lo toma de forma correcta es recomendable la realización de un estudio de resistencias (A-IIIb).

### **3.5 Infección aguda por Virus de la hepatitis B en pacientes VIH+**

La infección aguda por VHB en pacientes VIH+ presenta con menor frecuencia formas ictericas, y aumenta la tendencia a la cronicidad. Existen descripciones sobre su tratamiento en mono infectados en series cortas, con excelentes resultados. En un estudio retrospectivo de 30 pacientes, se apreció una gran diferencia a favor del tratamiento con lamivudina<sup>188</sup>, mientras que en un estudio controlado frente a placebo, no se apreciaron diferencias, salvo una caída inicial de la viremia mayor en los tratados<sup>189</sup>. El IFN no demostró beneficios en la evolución aunque si en la duración de los síntomas<sup>190</sup>. En los pacientes con hepatitis aguda B secundaria a una reactivación como consecuencia de terapéuticas inmunosupresoras (quimioterapia, trasplantes), se han obtenido buenos resultados con lamivudina tanto en la profilaxis de la reactivación como en el tratamiento después de iniciada la misma<sup>191</sup>.

No existe evidencia firme de que el tratamiento, con interferón o con análogos de nucleósidos/nucleótidos, disminuya el riesgo de evolución a la cronicidad de una infección aguda por VHB. Los resultados en otras poblaciones inmunodeprimidas apoyarían el tratamiento antiviral en algunos casos.

El tratamiento antiviral con nucleósidos para VHB es bien tolerado. La decisión de tratar o no debe tomarse de forma individualizada, valorando la situación inmune del paciente y la evolución de la infección aguda. Si las circunstancias inclinan a tratar, debemos tener en cuenta si el paciente ya está recibiendo tratamiento antirretroviral o no.

La infección durante un tratamiento antirretroviral con actividad frente a VHB, es un hecho excepcional, por lo que no se han desarrollado recomendaciones específicas.

#### **Recomendaciones:**

1. Pacientes con inmunidad preservada (CD4>500), y evolución no complicada, cabe esperar una evolución a la curación con las mismas probabilidades que la población general. El tratamiento sería puramente sintomático (C-IIIb).
2. Pacientes con inmunidad afectada (CD4<500). En ausencia de datos concluyentes, no puede hacerse una recomendación general, pero podrían adoptarse dos actitudes:



- i. Tratamiento con Adefovir 10 mg y Telbivudina 600mg diarios hasta la resolución de la infección aguda VHB, e iniciar TAR (C-IIIa).
  - ii. Comenzar TAR que incluya Tenofovir y Lamivudina o Entricitabina. (C-IIIa)
2. En algunos casos de evolución desfavorable de la infección aguda cabe asociar dos fármacos sin actividad frente al VIH, como Adefovir y Telbivudina. (C-IIIa).

### **3.6 Prevención del VHB en los pacientes con infección VIH.**

#### **Prevención activa frente a VHB**

La pauta estándar de vacunación con tres dosis por vía intramuscular en el deltoides, a los 0, 1 y 6 meses produce una inmunidad superior al 90%. Existen otras pautas para conseguir una protección más rápida. En ellas se administran dosis a los 0, 1, 2 meses y una dosis de recuerdo a los 6-12 meses o a los 0, 7, 21 días con dosis de recuerdo a los 6-12 meses.

La respuesta es peor particularmente entre aquellos con CD4 más bajos<sup>192</sup>. Se ha postulado doblar las dosis estándar o bien dar otra dosis añadida para obtener títulos de protección adecuados<sup>193,194</sup>. La inmunidad de la vacuna se pierde con el tiempo<sup>195</sup>. Nuevos diseños de vacunas intentan conseguir una mayor duración de la inmunidad en los pacientes VIH.

Un ensayo clínico demostró un aumento significativo de la eficacia con doble dosis de vacuna (40 µg) en pacientes con más de 350 CD4 pero no con recuentos menores<sup>196</sup>. Sin embargo otros estudios aunque con diferente diseño no han reproducido este hallazgo<sup>197</sup>. Por lo que carecemos de datos sólidos para una recomendación de doble dosis en todos los pacientes seropositivos.

#### **Vacuna combinada para hepatitis A y B**

Los pacientes con hepatitis crónica C y que son infectados por el VHA pueden presentar cuadros de hepatitis fulminante. Por tanto la vacunación de la hepatitis A debe ser valorada en los pacientes VIH sin inmunidad previa. La vacuna combinada no cumple con los criterios de dosis propuestos para los pacientes con más de 350 CD4.

#### **Recomendaciones:**

- Los pacientes HBsAg negativo sin anti-HBs positivo deben ser vacunados frente al virus de la hepatitis B (VHB) (A-IIa) Algunos expertos recomiendan la vacunación de los pacientes con anti-HBc aislado positivo (C-IIIa).
- Si el paciente presenta CD4 superiores a 350 células/mm<sup>3</sup> se deberá vacunar frente a VHB, con doble dosis en plazos estándar (20 o 40 µg según la presentación comercial), en los meses 0, 1 y 6-12 (A-IIa). Con CD4 entre 200-350 se recomiendan pautas estándar 0, 1, y 6-12 (B-IIa).
- En los pacientes que no respondan al primer ciclo se deberán añadir dosis de refuerzo o un nuevo ciclo con doble dosis (20 o 40 µg en los meses 0, 1, 2 y 6-12), hasta que presente, si es posible, niveles superiores a 100 UI/l (A-IIb).

- En los pacientes, con CD4<200 si no se encuentran en terapia antirretroviral deberá iniciarse y proceder a la vacunación cuando la cifra haya aumentado (A-IIIa).
- Los títulos de anti-HBs deben ser valorados entre cuatro y doce semanas después de acabar la vacunación. Las dosis de intensificación o los ciclos extras son aconsejables cuando no se ha obtenido la respuesta apropiada (A-IIIb). Con posterioridad se deberán supervisar los títulos de anti-HBs, una vez al año, pues es posible que el paciente pierda la inmunidad (A-IIIa).

➤ **Profilaxis en pacientes infectados por VHB que van a recibir terapia inmunosupresora.**

Se han desarrollado recomendaciones específicas para prevenir la reactivación en pacientes con anti-HBc aislado o en portadores del HBsAg, que van a recibir tratamientos inmunosupresores<sup>198</sup>.

**Recomendaciones:**

- En pacientes con HBsAg y anti-HBc aislado, que van a recibir tratamientos con agentes biológicos, quimioterapia o trasplante de médula ósea de donante no inmune, deben adoptarse las siguientes medidas:
  - Debe hacerse serología completa frente a VHB (A-IIb).
  - En pacientes con HBsAg se debe determinar la viremia ADN-VHB e iniciar tratamiento frente a VHB, independientemente de la cuantificación, hasta 12 meses después de interrumpir la terapia (A-IIb).
  - En los pacientes con anti-HBc aislado también debe determinarse el ADN-VHB. Si es negativo deben ser monitorizados cuidadosamente mediante determinación de la viremia VHB y de las transaminasas, e iniciar tratamiento ante la presencia de reactivación (A-IIIb).
  - Todos los pacientes con marcadores negativos, deben ser vacunados (A-IIIb).

➤ **Prevención pasiva frente a VHB**

Se efectúa con la inmunoglobulina hiperinmune antihepatitis B. Su eficacia junto con la vacunación frente al VHB ha sido demostrada en la prevención de la transmisión vertical<sup>199</sup>. Ofrece una protección en torno al 75% si se administra más de una dosis en la primera semana tras la exposición<sup>200</sup>. Se desconoce el efecto protector si han pasado más de 7 días desde la exposición perinatal o punción accidental o de 14 días para la exposición sexual

➤ **Prevención postexposición**

La profilaxis postexposición al VHB (en personas no inmunizadas o en las que se desconoce si lo están) consiste en la doble inmunización simultánea pasiva y activa.

**Recomendaciones:**

- Gammaglobulina hiperinmune (idealmente en las primeras 12-24 horas a razón de 0,06 mL/kg, con una dosis máxima de 5 mL), y al mismo tiempo, la primera dosis de vacuna, en el deltoides contralateral (A-IIb).
- Si antes de iniciar el tratamiento postexposición, no se demuestra protección de la persona expuesta (anti-HBs  $\geq 10$  UI/l), deberá proseguirse la pauta de vacunación completa (A-IIb).
- El inicio del tratamiento postexposición no debe demorarse más de 7 días después de una punción accidental, corte o salpicadura a mucosas con sangre o fluidos biológicos, y no más de 14, después de una exposición sexual de riesgo al VHB (A-IIb).

## RECOMENDACIONES SOBRE LA INFECCIÓN POR VHC

### 4.1.- Epidemiología

La co-infección por VHC constituye una de las más comunes y trascendentes comorbilidades en el paciente con infección por VIH. El VIH y el VHC comparten las mismas vías de transmisión, lo cual determina una elevada prevalencia de coinfección por ambos virus<sup>5-8</sup>. En los países desarrollados la drogadicción por vía parenteral ha sido el principal factor de riesgo para la coinfección VHC/VIH. El cribado sistemático en los bancos de sangre y los programas de educación sanitaria y de dispensación de metadona han contribuido a reducir la aparición de nuevos casos por exposición a sangre contaminada. El riesgo de transmisión del VHC por vía sexual, muy bajo en parejas monógamas serodiscordantes, aumenta si existe coinfección por el VIH, sobre todo en homosexuales con múltiples contactos sexuales sin uso de preservativo<sup>201,202</sup>. El riesgo de transmisión vertical del VHC en las mujeres coinfectadas por el VIH es entre 2 y 5 veces mayor que en las madres monoinfectadas por VHC y se sitúa entre el 5 y el 25%<sup>203</sup>.

#### Recomendaciones:

- Deben aconsejarse medidas preventivas de transmisión parenteral y contagio sexual con uso de preservativos tanto en pacientes anti-VHC negativo como en los positivos con el fin de evitar una posible re-infección y el contagio por otros virus (A-IIa)

### 4.2.- Historia natural en el paciente coinfectado

La coinfección por el VIH altera la historia natural del VHC ya que aumenta el riesgo de cronificación del VHC, que ocurre en el 90-95% de los pacientes infectados; acelera la progresión de la fibrosis hepática asociada al VHC<sup>204</sup>, aumenta el riesgo de descompensación de la cirrosis y disminuye la supervivencia tras el primer episodio de descompensación<sup>205</sup>. Todo ello contribuye a que las complicaciones asociadas con la enfermedad hepática terminal por VHC sean una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes coinfectados por VIH en la era del TAR<sup>4,59</sup>.

Se han publicado datos contradictorios del impacto del VHC sobre la historia natural de la infección por VIH. Aunque el VHC podría influir en la recuperación inmunológica tras el inicio del TAR, no parece influir en la progresión de eventos clínicos definitorios de sida o en la mortalidad<sup>6,206,207</sup>.

#### Recomendaciones:

- La influencia negativa que determina la infección por VIH en la progresión de la hepatitis C constituye el argumento más importante para recomendar el tratamiento del VHC en los pacientes co-infectados (A-Ia). Además, debe evitarse en la medida de lo posible, el desarrollo de inmunodeficiencia severa (definida por  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>) en dichos pacientes (B-IIa).

#### **4.3.- Diagnóstico y formas clínicas**

Se aconseja el estudio serológico del VHC (Ac anti-VHC) en todos los pacientes infectados por VIH<sup>208</sup>, incluso en aquellos con valores de transaminasas normales<sup>209</sup>. En los pacientes con serología positiva, la detección del ARN-VHC en suero confirma la cronicidad de la infección. De igual forma, tras la infección aguda por VHC, el ARN-VHC resulta detectable en suero antes de que la serología resulte positiva. Excepcionalmente, pacientes con inmunodepresión avanzada tienen una infección crónica por VHC seronegativa<sup>210</sup>. El genotipado del VHC está indicado en los pacientes con ARN-VHC detectable, en los que se plantee el tratamiento<sup>211</sup>. La evidencia de serología positiva y ARN-VHC indetectable aparece en aquellos casos en que se logró la erradicación de la infección por VHC tanto como consecuencia de un tratamiento antivírico como tras la resolución espontánea de la infección.

La infección crónica por VHC se manifiesta con diferentes formas clínicas evolutivas que van de una hepatitis crónica leve hasta la cirrosis hepática compensada o descompensada y el carcinoma hepatocelular. Excepto en las formas más avanzadas, la infección es asintomática o produce síntomas leves o inespecíficos y se manifiesta únicamente por una alteración analítica con elevación de las transaminasas. Sin embargo, los niveles de transaminasas permanecen repetidamente normales en un subgrupo de pacientes con hepatitis crónica C. Aunque la mayoría de dichos casos presentan una enfermedad hepática leve, con poca o nula fibrosis, una variable proporción de ellos presentan formas más graves de la enfermedad.

#### **Recomendaciones:**

- Debe descartarse la hepatitis C mediante la determinación de anti-VHC con una técnica de 3ª generación y la detección del ARN-VHC en los casos positivos, en todos los pacientes con infección VIH independientemente del valor de las transaminasas (A-IIa).
- Para documentar la resolución de la infección por VHC ya sea de forma espontánea o por efecto de un tratamiento se debe determinar la negatividad del ARN-VHC (A-Ia).
- En casos de hepatitis aguda y en situaciones de inmunodepresión severa, la infección por VHC debe descartarse mediante la determinación del ARN-VHC (A-IIIa).
- La determinación cuantitativa del ARN-VHC y del genotipo deben realizarse en los pacientes candidatos a tratamiento antivírico (B-IIIb).

#### **4.4.- Evaluación de la fibrosis por medios cruentos e incruentos**

La fibrosis hepática asociada al VHC es un marcador pronóstico de la enfermedad y es útil en la toma de decisiones terapéuticas, por lo que debe ser evaluada en todos los pacientes coinfectados por VHC/VIH<sup>211</sup>. Los índices ó biomarcadores séricos

son medidas indirectas de la fibrosis hepática y resultan sobre todo útiles para identificar a los pacientes con fibrosis incipiente y con cirrosis<sup>212-214</sup>. Sin embargo, su utilidad para diferenciar los diferentes estadios de fibrosis es menor<sup>212-215</sup>. Los índices de APRI<sup>216</sup>, Forns<sup>217</sup> y FIB-4<sup>218</sup> utilizan parámetros bioquímicos usuales en la práctica clínica y son fácilmente aplicables para la estimación de la fibrosis (ver tabla 1).

La elastografía hepática (FibroScan<sup>®</sup>) permite estimar la fibrosis a partir de la medida de la elasticidad. Explora un volumen hepático 500 veces superior al analizado en la biopsia hepática y es un técnica sencilla, con elevada reproducibilidad de las lecturas. Diversos estudios en pacientes coinfectados por VHC/VIH muestran que la elastografía tiene un elevado rendimiento para el diagnóstico de cirrosis hepática<sup>219,220</sup>; valores superiores a 11,8 kPa ó 14,6 kPa se han asociado a la presencia de cirrosis en más del 80% de los pacientes. La capacidad de la elastografía para discriminar entre pacientes con y sin fibrosis significativa parece menor<sup>219,220</sup>, aunque en el estudio de Macias *et al.* una elasticidad inferior a 6 kPa permitía descartar la presencia de fibrosis significativa en el 90% de los pacientes<sup>221</sup> (ver tabla 2). No disponemos de suficiente información respecto a la utilidad diagnóstica del uso combinado de los biomarcadores séricos entre sí y con el FibroScan; ni tampoco de la utilidad de estos métodos incruentos en el diagnóstico de la progresión de la fibrosis hepática<sup>222</sup>.

La biopsia hepática es el método de diagnóstico de referencia de la fibrosis hepática pero es un método imperfecto y se puede reservar para aquellos pacientes en los que los métodos incruentos no nos permitan definir la gravedad de la enfermedad y la decisión terapéutica dependa de la información proporcionada por la misma. De igual forma, puede proporcionar información relevante cuando exista la posibilidad de una enfermedad concomitante que pueda condicionar el diagnóstico y el tratamiento del paciente.

Algunos de los test incruentos para evaluación de la fibrosis resultan especialmente sensibles para descartar la existencia de fibrosis significativa (índice de Forns, FIB-4 y elastografía) mientras que otros presentan una mayor especificidad en la confirmación de su existencia (APRI, cociente AST/ALT). En la actualidad, se están realizando estudios encaminados a investigar que test o combinación resultan mejores en la valoración de la fibrosis hepática así como en la evaluación secuencial de su progresión.

### **Recomendaciones:**

- La evaluación del estadio de fibrosis resulta esencial tanto en la evaluación diagnóstica y pronóstica de la hepatitis C como en la toma de decisiones terapéuticas (A-IIa).
- Aunque la biopsia hepática continúa siendo el mejor método para evaluar el grado de fibrosis hepática, los métodos incruentos como la elastografía y los índices serológicos proporcionan información suficiente especialmente en la diferenciación entre grados extremos de fibrosis (A-IIa)
- No es imprescindible la biopsia hepática en el planteamiento del tratamiento de la hepatitis C especialmente en los pacientes con altas probabilidades de respuesta (A-IIIa)

- La biopsia hepática puede reservarse para aquellos pacientes en los que los métodos incruentos no nos permitan definir la gravedad de la enfermedad hepática y la decisión terapéutica dependa de la información proporcionada por la biopsia (B-IIIa). De igual forma, debe realizarse biopsia hepática en aquellos casos en que exista la posibilidad de una enfermedad concomitante que pueda condicionar el diagnóstico y el tratamiento del paciente (B-IIIa).

#### **4.5 Tratamiento de la infección crónica por VHC**

El objetivo del tratamiento de la infección crónica por el VHC es exclusivamente la curación.

##### **4.5.1 Pacientes candidatos a recibir tratamiento para la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Criterios de tratamiento**

###### **➤ Criterios de tratamiento dependientes de las características de la infección por el VHC**

La evidencia de progresión de la fibrosis hepática de estadios iniciales a avanzados, después de un periodo de tres años de seguimiento en pacientes coinfectados, así como la baja utilidad de la biopsia hepática en la toma de decisiones en relación al inicio del tratamiento de la infección crónica por el VHC<sup>223,224</sup>, no justifican basar la indicación de éste en los hallazgos de una única biopsia. Por otra parte, la biopsia resulta más innecesaria en los pacientes que tienen una alta probabilidad de respuesta como en casos de genotipo 2, 3 o de genotipo 1 con baja carga viral.

La presencia de cirrosis en la biopsia hepática no contraindica el tratamiento de la infección por el VHC, que consigue un porcentaje de curación del 28-29%<sup>225</sup>. El tratamiento de pacientes con cirrosis con grados B o C de Child-Pugh aumenta el riesgo de muerte<sup>76</sup> por lo que dichos pacientes no deben ser tratados.

Se desconoce la eficacia del tratamiento de la infección por el VHC en los pacientes coinfectados con niveles de transaminasas normales. Sin embargo hay que considerar que un alto porcentaje de pacientes coinfectados con transaminasas normales, presentan fibrosis hepática significativa<sup>226,227</sup>. El tratamiento de estos pacientes debe hacerse ante la sospecha de fibrosis hepática significativa y factores favorables de curación. Por ello, la biopsia hepática puede resultar especialmente útil en este subgrupo de pacientes.

El genotipo del VHC y la carga viral del VHC, son los principales factores predictores de curación antes de iniciar el tratamiento. La tasa de respuesta al tratamiento del VHC en los pacientes con genotipo 1 es entre 17-39%, mientras que en el genotipo 3 es del 44-73%. Únicamente el 25-33% de los pacientes con carga viral del VHC elevada y el 34-61% con carga viral baja responden al tratamiento. En aquellos pacientes con genotipo 1 y carga viral elevada, la tasa de respuesta es del 18%<sup>74,225,228-230</sup>.

#### **Recomendaciones:**

- No es imprescindible la biopsia hepática en la indicación de tratamiento de la hepatitis C especialmente en los pacientes con altas probabilidades de respuesta (A-IIIa)

- La biopsia hepática proporciona información sobre la severidad de la hepatitis C y sobre posibles patologías asociadas por lo que su práctica resulta útil en pacientes con baja probabilidad de respuesta o con baja motivación para realizar el tratamiento (A-IIIa).
- La existencia de cirrosis hepática no contraindica el tratamiento de la hepatitis C excepto en los pacientes con grados B y C de Child-Pugh (A-Ia).
- El nivel de transaminasas no debe influir en la decisión de iniciar el tratamiento de la hepatitis C (A-IIa). El tratamiento de los pacientes con niveles normales de transaminasas debe plantearse en base al nivel de progresión de la hepatopatía, la motivación del paciente y el nivel de posibilidad de obtención de la respuesta (A-IIIb).
- Debe plantearse el tratamiento de la hepatitis C incluso en los pacientes co-infectados con baja probabilidad de respuesta (genotipos 1 y 4 con carga viral elevada) incluyendo aquellos casos que presentan una enfermedad hepática avanzada (A-IIa).

#### ➤ **Criterios de tratamiento dependientes de la infección por el VIH**

Se recomienda que el tratamiento de la hepatitis C se realice en pacientes con cifras de  $CD4 > 200$  células/mm<sup>3</sup>, ya que por debajo de este límite se incrementa el riesgo de que aparezcan eventos definitorios de sida. Ningún estudio ha demostrado de forma contundente una menor tasa de curación en aquellos pacientes con recuentos bajos de  $CD4$ <sup>231</sup>. Sin embargo hay que destacar que la limitación del tratamiento vendrá dada más por la inestabilidad de la infección por el VIH que únicamente por el recuento de  $CD4$ .

El nivel de carga viral del VIH en plasma no es un factor que deba considerarse al valorar la indicación de iniciar tratamiento de la infección crónica por VHC, siempre y cuando el paciente esté en tratamiento antirretroviral estable, si está indicado. No existe relación exclusiva entre la carga viral del VIH y la probabilidad de respuesta al tratamiento de la hepatitis C.

Durante el tratamiento de la infección crónica por el VHC debe evitarse el tratamiento con didanosina, y en la medida de lo posible con estavudina, dado el riesgo de presentar hiperlactatemia sintomática o acidosis láctica<sup>232</sup>. Además, la didanosina se ha asociado a descompensación de la hepatopatía en aquellos pacientes cirróticos que reciben tratamiento de la infección por VHC<sup>76</sup>. El tratamiento con AZT comporta una mayor probabilidad de presentar anemia que comporte la reducción de la dosis de ribavirina<sup>233</sup>.

#### **Recomendaciones:**

- Aunque no existen suficientes evidencias que demuestren una menor probabilidad de respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados con niveles de  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup> parece recomendable estabilizar en lo posible el estado inmunológico de dichos pacientes antes de iniciar el tratamiento antiviral (B-IIIa).
- El uso de didanosina, debe evitarse en los pacientes co-infectados tratados con ribavirina (A-IIa). La administración de AZT incrementa la severidad de la anemia y la neutropenia asociadas al uso de interferón y ribavirina (B-IIa). En

lo posible se evitará el uso de d4T, por el mayor riesgo de toxicidad mitocondrial (B-IIa).

#### ➤ **Criterios de Tratamiento Dependientes de las características del paciente**

La metadona no disminuye la eficacia del tratamiento de la infección crónica por el VHC. No existe interacción entre la metadona y el tratamiento de la infección por el VHC<sup>234-236</sup>.

La indicación del tratamiento del VHC en los pacientes con dependencia a opiáceos debe hacerse de forma individualizada. Es importante ofrecer al paciente tratamiento sustitutivo así como todos los medios disponibles para aumentar su predisposición a recibir el tratamiento<sup>234-236</sup>.

#### **Recomendaciones:**

- El consumo activo de opiáceos no constituye una contraindicación absoluta para realizar tratamiento de la hepatitis C aunque debe plantearse de forma individualizada y cuando los pacientes estén incluidos de forma estable en programas de deshabituación con o sin tratamiento sustitutivo (A-IIIa). En todo caso y dado el riesgo de reinfección debe incluir un programa de reducción de daños (A-IIIb).

#### **4.5.2 Contraindicaciones para recibir el tratamiento de la infección crónica por el VHC en pacientes coinfectados**

Las principales contraindicaciones para recibir tratamiento de la infección crónica por el VHC son (ver Tabla 3):

- Síndrome depresivo no controlado
- Dependencia de alcohol o de otras sustancia de abuso y negativa a entrar en programas de tratamiento sustitutivo o de apoyo
- Trasplante renal, cardíaco o pulmonar
- Enfermedades de etiología autoinmune que puedan exacerbarse con la administración de interferón (como la hepatitis autoinmune)
- Hipertiroidismo no tratado
- Embarazo, lactancia e incapacidad de cumplir con una contracepción adecuada
- Cirrosis hepática descompensada
- Co-morbilidades graves o mal controladas como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Hipersensibilidad conocida a los fármacos que se van a utilizar para tratar la infección crónica por el VHC

#### **4.5.3 Esquemas de tratamiento de la infección crónica por el VHC en los pacientes coinfectados por el VIH.**



El tratamiento de la infección crónica del VHC en el paciente co-infectado es la combinación de peginterferón y ribavirina. Existen en la actualidad dos tipos de peginterferón (peginterferón alfa 2a y peginterferón alfa 2b) definidos por el tipo de pegilación de la molécula de interferón, lo que les confiere características farmacocinéticas distintas. La dosis de peginterferón alfa 2a es de 180 µg/semana y la de peginterferón alfa 2b de 1-1,5 µg/kg de peso/semana<sup>237,238</sup>. La dosis de ribavirina debe ser ajustada al peso independiente del genotipo (peso <75 kg: 1000 mg/día y ≥75 kg de peso: 1200 mg/día repartidas en dos dosis)<sup>239</sup>. La duración del tratamiento debe ser de 48 semanas independientemente del genotipo<sup>74,225,228-230</sup>. Únicamente está recomendado realizar 72 semanas de tratamiento en aquellos pacientes que consiguen disminuir el ARN del VHC >2 log a la semana 12 y presentan negativización del ARN del VHC a la semana 24<sup>240,241</sup>.

### **Recomendaciones:**

- El tratamiento actual en pacientes co-infectados debe realizarse a dosis estándar de peginterferón (alfa 2a 180 µg/semana, alfa 2b 1-1,5µg/Kg de peso/semana) y 800-1400 mg/día de ribavirina en función del peso durante 48 semanas en ambos casos independientemente del genotipo (A-Ia).
- En los pacientes sin respuesta virológica en semana 4, con disminución de > 2 log de la carga viral basal, sin llegar a negativizarse en semana 12 y negativización en semana 24 es recomendable aumentar la duración del tratamiento hasta 72 semanas con el fin de prevenir la recidiva al finalizar el tratamiento (A-Ib).
- Por el momento no existen argumentos para recomendar la extensión del tratamiento en pacientes sin respuesta virológica en semana 4 y negativización en semana 12.
- Se puede considerar el tratamiento durante 24 semanas en pacientes con genotipos 2 o 3 con baja carga viral basal y negativización de la viremia en la semana 4 (respuesta virológica rápida) (B-IIa).

### **4.5.4 Monitorización del tratamiento para la infección crónica por el VHC en los pacientes coinfectados.**

#### **➤ Monitorización de efectos adversos**

La toxicidad hematológica es la principal causa de reducción de dosis de peginterferón y ribavirina. La incidencia de anemia, neutropenia y plaquetopenia que comportan reducción de dosis es entre 11-17%, 8-28% y 5-7% respectivamente<sup>74,225,228-230</sup>. Se recomienda la realización de un hemograma basal, a la semana 2 y 4 dentro del primer mes y posteriormente cada 4 semanas.

Los cambios en el recuento de CD4 se producen dentro de las primeras 12 semanas y permanecen estables posteriormente. A pesar de estos cambios la aparición de infecciones oportunistas se produce raramente. Se aconseja la determinación de los niveles de CD4 cada mes<sup>74,225,228-230</sup> y, de los niveles de ARN del VIH trimestralmente<sup>74,225,228-230</sup>.

No se aconseja la determinación seriada de ácido láctico o ADN mitocondrial durante el tratamiento con peginterferón y ribavirina<sup>242</sup>.

La afectación de la función tiroidea se produce hasta en un 12% de los pacientes. Se aconseja la determinación trimestral de los niveles de TSH<sup>74,225,228-230</sup>.

### **Recomendaciones:**

- Se recomienda la realización de:
  - hemograma basal, a la semana 2 y 4 dentro del primer mes y posteriormente cada mes (A-IIa).
  - niveles de CD4 cada mes los tres primeros meses y posteriormente de ARN-VIH y CD4 cada 3 meses (A-IIa).
  - niveles de TSH cada 3 meses (A-IIb).

### ➤ **Monitorización de la respuesta virológica**

La monitorización de los niveles de ARN del VHC durante el tratamiento permite tomar decisiones principalmente en cuanto a la interrupción del tratamiento ante la falta de eficacia y en la planificación del tiempo de tratamiento. El ARN del VHC debe realizarse en el momento basal, en las semanas 4, 12, 24, al final del tratamiento y seis meses después de haberlo finalizado. En aquellos pacientes con ARN del VHC indetectable a la semana 4, podría realizarse la siguiente determinación al final del tratamiento excepto si se confirma un aumento de los niveles de transaminasas durante el tratamiento. La determinación debe ser cuantitativa en el momento basal y en semana 12 y cualitativa en las semanas 4 y 24, al final del tratamiento y seis meses después de su finalización. El límite de detección del test cualitativo (50 UI/ml) es inferior al de los test cuantitativos convencionales (100-600 UI/ml). Los límites de detección de las técnicas de PCR en tiempo real son inferiores (10 UI/ml) a las del clásico examen cualitativo (50 UI/ml).

Se considera respuesta virológica rápida (RVR) cuando el test cualitativo de carga viral es negativo (<50 UI/mL) a la semana 4 de tratamiento. La importancia de la RVR radica en su alto valor predictivo positivo (82-94%), de tal manera que aquellos pacientes con RVR tienen una elevada probabilidad de curación<sup>230,243,244</sup>. Se considera respuesta virológica precoz (RVP) cuando el test cualitativo de carga viral del VHC es negativo o existe una disminución de 2 log o más de carga viral del VHC desde la basal a la semana 12 de tratamiento. En este caso la no obtención de RVP, tiene un alto valor predictivo negativo (98-100%) por lo que aquellos pacientes que no consigan RVP; deben abandonar el tratamiento dadas las prácticamente nulas posibilidades de curación, y se considerarán respondedores nulos o no-repondedores verdaderos<sup>74,225,228-230,243,244</sup>. Aunque no existe un completo consenso sobre terminología, muchos autores consideran la RVP como completa (RVPc) cuando la carga a semana 12 es indetectable o parcial (RVPp) cuando a pesar de haber alcanzado una disminución de 2 log en la semana 12, no se logra la negativización hasta la semana 24. En algunas publicaciones, los pacientes con RVPp se denominan también respondedores lentos. Se considera una respuesta viral al final del tratamiento cuando el paciente presenta un test cualitativo negativo (< 50 UI/mL). Finalmente, se considera respuesta virológica sostenida cuando el paciente presenta un test cualitativo negativo (< 50 UI/mL) después de 24 semanas de haber finalizado el tratamiento.

### **Recomendaciones:**

- Deben realizarse determinaciones del ARN-VHC antes de iniciar el tratamiento y a las 4, 12, 24, fin de tratamiento y 6 meses después de finalizado (A-IIa).
- Las técnicas de determinación del ARN-VHC mediante PCR a tiempo real son más recomendables debido a su mayor sensibilidad (B-IIa). En caso de no utilizarlas deberá realizarse determinación cuantitativa del ARN-VHC antes del tratamiento y en el control de semana 12, mientras que en los restantes controles debe realizarse la determinación cualitativa (A-IIa).
- Hasta que no exista un consenso sobre la terminología a utilizar, parece recomendable definir el momento en que se consigue la negativización de la carga viral con los términos de respuesta virológica a semana 4, 12 o 24, respuesta final de tratamiento y respuesta sostenida (A-IIIb).
- En los pacientes que no consiguen una reducción  $\geq 2$  log de la carga viral basal en la semana 12 (ausencia de RVP) y en los que sí la presentan pero mantienen la carga viral detectable en semana 24, debe interrumpirse el tratamiento ante la prácticamente nula posibilidad de respuesta (A-Ia).

#### **4.5.5 Factores asociados con la respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes VIH**

Los factores predictores de respuesta al tratamiento de la infección crónica por el VHC se especifican en la tabla 4.

#### **4.5.6 Cumplimiento del tratamiento e incidencia de efectos secundarios**

En los pacientes tratados con Peg-IFN se observan tasas de discontinuación entre el 15 y el 39%. En la mayoría de los casos la discontinuación o retirada fue motivada por la aparición de efectos adversos del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentemente observados en los pacientes con hepatitis C tratados con Peg-IFN y RBV fueron la depresión (hasta un 36% de los pacientes) y los hematológicos (hasta un 27% de los pacientes)<sup>74,225,228-230</sup>.

Se ha observado que los pacientes con genotipo 1 del VHC que durante el tratamiento reciben  $\geq 80\%$  de la dosis total prescrita de interferón y de RBV, durante al menos el 80% del tiempo indicado presentan una tasa de respuesta superior (52 y 63%, respectivamente) que la observada en los pacientes que realizan una dosis total inferior o durante menor tiempo (47 y 52%)<sup>245</sup>.

#### **4.5.7 Medidas para aumentar la adherencia al tratamiento**

Es preciso informar correctamente al paciente de las características de la enfermedad y del virus que la produce, su nivel de contagiosidad, su capacidad de progresión a formas avanzadas, las posibilidades de curación y de que el tratamiento provoca un deterioro transitorio de la calidad de vida que se recupera al finalizarlo y mejora sí se consigue la curación. El soporte inmediato del paciente tanto para aumentar su motivación para recibir el tratamiento como durante el mismo debe partir fundamentalmente de las personas de su entorno familiar y social y del personal sanitario. La atención multidisciplinar con la incorporación de otros profesionales sanitarios como enfermeras, psicólogos, farmacéuticos se ha confirmado útil y permite conseguir una mayor motivación y cumplimiento del tratamiento. Las asociaciones de enfermos y publicaciones escritas para los

pacientes pueden también contribuir en la consecución de los objetivos mencionados.

El manejo óptimo de los efectos adversos es indispensable para evitar las reducciones de dosis. El síndrome pseudogripal puede manejarse con algunas medidas higiénicas como la administración del interferón los fines de semana o reduciendo en lo posible la actividad laboral. La administración de paracetamol e ibuprofeno también se ha demostrado útil. Debe advertirse que la caída del pelo es reversible y aconsejar champús y cepillos suaves. La hidratación intensa y la utilización de jabones y lociones con alto contenido graso son las medidas destinadas a mejorar las alteraciones cutáneas secundarias al tratamiento.

Los trastornos dispépticos son frecuentes, por lo que se recomiendan las comidas antes de la administración de la medicación y evitar comidas copiosas.

Con frecuencia aparece insomnio y síntomas que sugieren la existencia de un síndrome ansioso que puede corregirse mediante técnicas de relajación y sedantes o ansiolíticos suaves. En ocasiones dichos síntomas preceden a la aparición de cuadros depresivos mucho más graves que precisan atención psiquiátrica inmediata y tratamiento con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Resulta recomendable el uso de cuestionarios sencillos auto-administrados que permiten la detección precoz de los cuadros depresivos así como la planificación de circuitos que permitan un fácil y rápido acceso a la atención especializada cuando sea preciso. La implementación de dichas medidas mejora la detección de los trastornos psiquiátricos y reduce el número de abandonos del tratamiento por dichos motivos<sup>246</sup>.

Una mención especial merece el manejo de los trastornos hematológicos. Dentro de las medidas dirigidas al tratamiento de la anemia inducida por el interferón y la ribavirina se encuentran las medidas tradicionales, concretamente la reducción de la dosis de ribavirina, y la administración de eritropoyetina. Se aconseja la reducción escalonada (reducción de 200 mg) de la dosis de ribavirina cuando los niveles de hemoglobina son  $\leq 10$  mg/dL y discontinuar este fármaco cuando los niveles de hemoglobina son  $< 8,5$  mg/dL<sup>247</sup>. Aunque existen pocas evidencias en pacientes co-infectados, el uso de factores estimulantes de la eritropoyesis (eritropoetina y darbopoetina) permite mantener las dosis de peginterferón y ribavirina y en un estudio se confirma como una medida coste-beneficio<sup>248</sup>. Por el momento, el análisis del impacto de su uso sobre la respuesta final del tratamiento ha ofrecido resultados discordantes<sup>249</sup>. Es recomendable considerar el grado de riesgo cardiovascular y la repercusión clínica de la anemia en el momento de plantear la necesidad de administrar dichos factores. Finalmente, como ya se ha señalado anteriormente, debe evitarse el uso conjunto de zidovudina para prevenir un mayor riesgo de aparición de anemia severa en estos pacientes.

La neutropenia es la alteración analítica más frecuente asociada a la administración del peginterferón. Se aconseja reducir la dosis de peginterferón ante la aparición de un recuento de neutrófilos  $< 750$  células/mm<sup>3</sup>. Es importante destacar que no se ha demostrado una mayor incidencia de infecciones bacterianas graves en pacientes con neutropenia inducida por interferón. A pesar de que los factores estimulantes de las colonias granulopoyéticas son aconsejables para evitar la reducción del peginterferón, no existen estudios que evalúen aisladamente la seguridad y eficacia de su uso.

La aparición de trombocitopenia también es una complicación del interferón. Se aconseja reducir las dosis si el nivel de plaquetas desciende por debajo de  $90 \times 10^6$ . Ante la aparición de una plaquetopenia importante debe descartarse la plaquetopenia autoinmune inducida por el interferón<sup>237,238</sup>. Proximamente se dispondrá de factores estimulantes de la trombopoyesis comercializados.

El tratamiento del hipo o hipertiroidismo de etiología autoinmune inducidas por el interferón, requieren del correcto control especializado.

### **Recomendaciones:**

- Ante la aparición de efectos secundarios y con el fin de mantener la eficacia del tratamiento es recomendable evitar la disminución de las dosis de peginterferon y/o ribavirina por debajo del 80% del total prescrito (A-Ib).
- La motivación del paciente resulta fundamental para conseguir la máxima adherencia al tratamiento. La motivación mejora con la información al paciente y aplicando medidas de soporte sí es posible con un enfoque multidisciplinar (A-IIIb).
- Entre las medidas recomendables para un correcto manejo de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento pueden citarse las siguientes:
  - Síndrome seudogripal y fatiga: Administración de paracetamol y anti-inflamatorios no esteroideos (A-IIb)
  - Anemia severa: Administración de eritropoyetina (B-Ib)
  - Neutropenia: Administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (C-IIIb)
  - Trastornos psiquiátricos: Detección precoz y tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos con control por especialista (A-IIb)
  - Hipotiroidismo: Tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea y control por especialista (A-IIb)
  - Hipertiroidismo: Control por especialista (B-IIIb)

### **4.5.8 Re-tratamiento de pacientes no respondedores o con recaída tras tratamientos previos**

La indicación de re-tratamiento de un paciente que no ha respondido a un tratamiento que incluía interferón requiere en primer lugar el examen detenido de la causa que llevó al fracaso del primer esquema terapéutico. Las posibles causas del fracaso pueden agruparse en las siguientes:

- Terapia subóptima (tratamiento previo con interferón en monoterapia o interferón convencional y ribavirina a dosis subóptimas).
- No respondedores verdaderos (incapacidad de conseguir respuesta virológica precoz o a las 24 semanas de tratamiento, a pesar haber recibido tratamiento con peginterferon y ribavirina con una buena adherencia, definida por el mantenimiento de las dosis iniciales durante el tratamiento, y haber recibido el tiempo de tratamiento adecuado).

- Dosis insuficiente (<80% de uno o dos fármacos durante <80% del tiempo prescrito) debido a incumplimiento por parte del paciente, reducción de dosis por aparición de efectos secundarios o aparición de enfermedades concomitantes. En estos casos pudo tratarse de pacientes sin respuesta o con recidiva al finalizar el tratamiento.
- Aparición tardía de la respuesta virológica (semana 24) y recidiva tras finalizar el tratamiento.

Se ha confirmado que la probabilidad de respuesta de los pacientes no respondedores verdaderos es prácticamente nula, por lo que no parece recomendable re-tratar a estos pacientes con el mismo esquema terapéutico. En caso de recidiva, es importante conocer en qué momento se obtuvo la negativización del ARN del VHC. Así en pacientes con recidiva en los que se obtuvo el primer ARN-VHC indetectable a la semana 24 de tratamiento, puede considerarse el re-tratamiento con dosis óptimas de peginterferón y ribavirina durante un periodo de 72 semanas. Los pacientes con baja adherencia y los que recibieron dosis insuficientes en el primer tratamiento podrían ser re-tratados siempre que se les puedan ofrecer medidas para aumentar su motivación y/o corregir las situaciones que condicionaron las reducciones de dosis. Finalmente, el grupo de pacientes no respondedores que habían recibido tratamientos subóptimos, deben re-tratarse con peginterferón y ribavirina a las dosis y tiempo adecuados, siendo los pacientes no respondedores tratados con interferón en monoterapia en los que se consiguen las máximas tasas de curación<sup>250,251</sup>.

Los estudios publicados hasta la fecha no han demostrado beneficio alguno del tratamiento de mantenimiento con interferón<sup>252,253</sup>.

Creemos importante tener en cuenta la valoración en cada caso de la necesidad o “urgencia” de plantear un nuevo tratamiento. Aunque, especialmente en los enfermos coinfectados, debe considerarse la posible evolución no lineal de la enfermedad, la necesidad de un nuevo tratamiento es siempre mayor en los pacientes que presentan fibrosis significativa o cirrosis. Aunque existen muchas nuevas moléculas para el tratamiento de la hepatitis C en diferentes fases de desarrollo clínico, su uso en la práctica clínica diaria no será posible hasta dentro de 2-3 años. Además, en nuestro conocimiento, prácticamente ninguna de ellas está siendo ensayada en la población de pacientes coinfectados.

### **Recomendaciones:**

- La indicación de un nuevo tratamiento de la hepatitis C en pacientes con fallo de un tratamiento previo debe realizarse de forma individualizada tomando en consideración el tipo de fármacos administrados en el tratamiento anterior, las dosis recibidas, si se consiguió respuesta virológica y en que momento se produjo (A-IIIb).
- De igual forma debe considerarse la necesidad de tratamiento en función del grado de severidad de la hepatopatía (A-IIIb).
- Pueden beneficiarse de un re-tratamiento con peginterferón y ribavirina con las pautas actuales los pacientes:
  - sin respuesta o recaída a un tratamiento previo con interferón convencional con o sin ribavirina (A-Ib).

- con recaída tras un tratamiento previo con peginterferón y ribavirina que presentaron respuesta virológica tardía (1er ARN VHC negativo a 12 ó 24 semanas) (A-IIb).
- Sin respuesta ó con recaída tras un tratamiento previo con peginterferón y ribavirina realizado con dosis insuficientes de algunos de los fármacos (< 80%) sí se considera que en el nuevo tratamiento podrán mantenerse dosis superiores (A-IIIb).

#### **4.5.9 Re-infección por VHC tras respuesta sostenida al tratamiento**

La re-infección por el VHC en pacientes que se han curado ha sido descrita<sup>254</sup> lo que permite suponer que el grado de inmunidad que confiere esta infección es relativo pudiendo re-infectarse por un VHC con distinto subtipo o genotipo.

#### **Recomendaciones:**

- Las medidas de profilaxis de infección por VHC deben mantenerse en los portadores del anti-VHC con ARN VHC negativo independientemente de si dicha situación se produjo de forma espontánea o como consecuencia de un tratamiento vírico (A-IIIb).

#### **4.5.10 Seguimiento e historia natural tras tratamiento (tras RVS, recidiva o no respuesta)**

El seguimiento de los pacientes que han recibido tratamiento con peginterferón y ribavirina depende del tipo de respuesta al mismo. Así aquellos pacientes no respondedores deberán controlarse periódicamente con el fin de evaluar el grado de progresión de la enfermedad hepática. En ellos deberá valorarse la necesidad y posibilidad de éxito de un re-tratamiento así como su estadio de fibrosis por técnicas no invasivas y en caso de presentar fibrosis avanzada, someterse a técnicas de imagen para la detección precoz de carcinoma hepatocelular.

En aquellos pacientes que se han curado se ha demostrado la persistencia de la respuesta viral sostenida a lo largo de los años y la mejoría de la fibrosis hepática. Sin embargo no se puede descartar la aparición de carcinoma hepatocelular en aquellos pacientes cirróticos que han respondido al tratamiento. En este grupo de pacientes se considera necesario el control periódico con ultrasonografía y analíticas semestrales<sup>255</sup>.

#### **Recomendaciones:**

- Los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis deben efectuar controles semestrales con analítica y ecografía independientemente del resultado del tratamiento antivírico (A-IIb).
- En los pacientes con resolución de la infección tras el tratamiento y enfermedad hepática leve dicho control puede dilatarse en función de que presenten o no posibilidades de progresión por enfermedades concomitantes o de re-infección debido a prácticas de riesgo (A-IIIb).

#### **4.6 Hepatitis Aguda por VHC**

La infección por VHC en pacientes VIH es frecuente. Sin embargo, el diagnóstico, al igual que en la población general, es infrecuente. Ello es debido a que en la mayoría de los casos la infección por VHC precede o es simultánea a la infección por el VIH y

a que en la mayoría de los casos son cuadros subclínicos. En población general, el diagnóstico de hepatitis aguda por VHC se sospecha por seroconversión documentada, por exposición de riesgo o por clínica de hepatitis aguda. En pacientes infectados por el VIH con seguimiento en consultas es posible sospechar el diagnóstico de infección aguda o reciente por VHC en presencia de una elevación subclínica de transaminasas en controles rutinarios. El diagnóstico de hepatitis aguda C en pacientes con infección VIH conocida se realiza fundamentalmente en pacientes con consumo de drogas por vía parenteral y en varones homosexuales con alta exposición y ciertas características asociadas.

Tras la infección por VHC es posible detectar ARN de VHC (PCR) en sangre a partir de la primera semana y siempre está presente en el momento del inicio de la clínica o de la elevación de las transaminasas. Por el contrario la detección de anti-VHC sólo es posible en el 50% de los pacientes al inicio de la clínica y puede retrasarse su aparición hasta 3 meses después de la infección. Por ello, el diagnóstico de la infección aguda por VHC se basa en la determinación del ARN-VHC en el contexto clínico o epidemiológico adecuado, resultando positiva en presencia o ausencia de anticuerpos frente a VHC. En pacientes infectados por el VIH con elevación de transaminasas, anti-VHC+ y ARN-VHC+, el diagnóstico de hepatitis aguda vs crónica por VHC puede ser difícil de establecer si no se dispone de estudios recientes sin evidencia de infección por VHC, más aún si la elevación de las transaminasas puede responder a otra etiología (fármacos,...).

La infección aguda por VHC puede ocurrir tanto en pacientes previamente no expuestos como en aquellos con aclaración previo espontáneo o mediante tratamiento.

### **Recomendaciones:**

- Se recomienda realizar serología de VHC anualmente en todo paciente infectado por el VIH o al menos, en aquellos con factores de riesgo para infección por VHC (ADVP activos, relaciones sexuales con más de una persona en el año previo, cualquier paciente VIH con serología previa negativa y diagnóstico reciente de enfermedad de transmisión sexual) (A-IIIb).
- Deben ofrecerse consejos para la prevención primaria (control de transmisión parenteral y sexual) en todos aquellos pacientes infectados por VIH y no infectados o con infección resuelta por VHC con especial riesgo (ADVP, prácticas sexuales de riesgo) (A-IIb).
- Realizar determinación del ARN VHC en todo paciente VIH con elevación de transaminasas inexplicada, cuadro clínico compatible con hepatitis aguda o sospecha de exposición por contexto epidemiológico. Esto sería aplicable tanto a pacientes con serología para VHC previa negativa o desconocida como en pacientes con serología previa positiva con aclaramiento del VHC espontáneo o mediante tratamiento (A-IIb).

Entre 25-50% de los pacientes con infección aguda por hepatitis C, no coinfectados por el VIH curarán espontáneamente (aclaramiento viral). Se recomienda al menos dos determinaciones de ARN-VHC negativas para confirmar la curación espontánea de la hepatitis C tras una infección aguda. Algunos factores como el desarrollo de síntomas y signos clínicos (infección sintomática), edad joven ó sexo femenino, se asocian con una mayor probabilidad de aclaramiento espontáneo. No es bien



conocida la tasa de aclaramiento espontáneo de la infección aguda por VHC en pacientes con infección por el VIH, pero es posible que sea menor que en los pacientes mono-infectados. En pacientes infectados por el VIH el diagnóstico de hepatitis aguda C subclínica puede estar favorecido por el control analítico rutinario de los pacientes en el seguimiento de la infección VIH.

En la historia natural de la hepatitis C aguda no está bien definido el tiempo necesario para el aclaramiento espontáneo, aunque en la mayor parte de los casos ocurre dentro de las 12 semanas de la infección. La posibilidad de aclaramiento espontáneo con una tasa y momento difícil de determinar dificulta la interpretación de la eficacia del tratamiento en los estudios no controlados.

De los estudios de tratamiento de la hepatitis C aguda se puede concluir que:

1. La tasa de aclaramiento de la infección aguda por VHC con tratamiento es mayor que la tasa de aclaramiento espontáneo
2. La eficacia del tratamiento es mayor cuanto más precozmente se instaure el tratamiento.
3. No existen estudios que hayan comparado de forma adecuada diferentes estrategias terapéuticas con el fin de establecer la pauta más eficaz. Algunos datos apoyan que el tratamiento combinado con peginterferón y ribavirina no es más eficaz que con peginterferón en monoterapia.
4. Como en la infección crónica el tratamiento de pacientes con genotipos 2 y 3 consigue tasas de respuesta mayores que en genotipos 1 y 4
5. Es posible que las pautas de 24 semanas sean superiores a pautas más cortas (12 ó 8 semanas) al menos en pacientes con mayor dificultad de tratamiento (genotipo 1, carga viral elevada, tratamiento iniciado más tardíamente). Es probable que la duración del tratamiento deba de ser determinada por la cinética de aclaramiento del VHC.
6. En pacientes coinfectados por el VIH, la eficacia del tratamiento de la hepatitis C aguda puede ser inferior que en mono-infectados, aunque mayor que el aclaramiento espontáneo.
7. Aunque el aclaramiento rápido de la viremia se asocia con la respuesta viral sostenida no hay establecido un protocolo de seguimiento de cinética de carga viral del VHC, con puntos que determinen por su valor predictivo reglas de parada o continuación del tratamiento. La erradicación de la infección aguda por VHC mediante tratamiento (respuesta viral sostenida), como en la infección crónica, se considera si la viremia de VHC es indetectable 24 semanas después de finalizado el tratamiento.

#### **Recomendaciones:**

- Debe ofrecerse el tratamiento de la hepatitis aguda por VHC a todos los pacientes en que no esté contraindicado (A-IIb).
- Se debe iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, aunque parece recomendable esperar a la semana 12, para evitar tratar a pacientes con aclaramiento espontáneo (B-IIb).

- El tratamiento con interferón pegilado en monoterapia durante al menos 24 semanas puede ser suficiente (C-IIIb).
- Parece aconsejable la realización del control de la viremia (ARN VHC) basal, a las 24 semanas durante el tratamiento y 24 semanas una vez finalizado (C-IIIb) y en lo posible también a las 4 y 12 semanas (C-IIIb).

#### **4.7 Tratamiento de la hepatitis C en situaciones especiales**

##### **4.7.1 Hepatitis C con niveles de transaminasas normales**

Aunque la definición de paciente con infección crónica por VHC y transaminasas normales varía según los estudios, la prevalencia en pacientes coinfectados por VIH (aproximadamente un 10%) parece ser menor que en pacientes mono infectados (en torno a un 30%). Al igual que en los pacientes mono infectados, los pacientes coinfectados con transaminasas persistentemente normales suelen tener una enfermedad hepática menos avanzada que aquellos con transaminasas elevadas. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes coinfectados con transaminasas persistentemente normales pueden presentar fibrosis moderada (30% con fibrosis >1) o avanzada (10-15% con cirrosis) y beneficiarse del tratamiento de la hepatitis C.

La experiencia de tratamiento de hepatitis crónica C en pacientes con transaminasas persistentemente normales es mucho menor que en pacientes con transaminasas elevadas. De igual forma que con otros factores predictores, la tasa de respuesta en pacientes mono infectados por VHC con transaminasas persistentemente normales, parece ser similar a la de aquellos con transaminasas elevadas. Sin embargo, no existen ensayos clínicos específicos en pacientes coinfectados con transaminasas persistentemente normales por lo que no pueden realizarse recomendaciones específicas en dicha población.

##### **Recomendaciones:**

- La indicación y pauta de tratamiento de la hepatitis crónica por VHC debe establecerse independientemente de la cifra de transaminasas y teniendo en cuenta la severidad de la hepatopatía, la probabilidad de respuesta, el riesgo de efectos secundarios, las posibles contraindicaciones y el grado de motivación del paciente (A-IIIb).
- El tratamiento de elección y pauta de tratamiento debe ser igual al de pacientes co-infectados con transaminasas elevadas (A-Ib).
- La evaluación del grado de severidad de la enfermedad hepática mediante biopsia o métodos incruentos puede resultar muy útil en el momento decidir la necesidad del tratamiento (A-IIIb).

##### **4.7.2 Tratamiento de la hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal y/o hemodiálisis**

En España un 0,54% de los pacientes infectados por el VIH están en programas de diálisis por presentar una insuficiencia renal terminal. Un 40% de ellos podrían ser incluidos en lista de trasplante renal, aunque sólo un 12% de ellos están incluidos. De ellos, dos de cada tres pacientes están coinfectados por VHC. El manejo de la hepatitis crónica C en estos pacientes no está bien definido por falta de experiencia y estudios adecuados.

La infección por VHC en pacientes en diálisis aumenta ligeramente la mortalidad e impacta negativamente en la supervivencia del paciente y del injerto tras el trasplante renal. Por ello, el tratamiento con interferón antes del trasplante puede mejorar el pronóstico del paciente. Sin embargo, el tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes con insuficiencia renal con o sin diálisis presenta diferentes peculiaridades:

1. El uso de ribavirina está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min. Además, la ribavirina no se elimina mediante la diálisis por lo que el incremento de sus niveles en dichos pacientes se asocia a un riesgo muy elevado de anemia hemolítica. Algunos expertos han tratado con ribavirina a un número reducido de pacientes con aclaramientos de creatinina menores de 50 mL/minuto<sup>256</sup>. Las dosis fueron de 170-400 mg al día, basados en la monitorización de niveles del fármaco, pero los resultados de eficacia y tolerancia, todavía son preliminares.
2. El interferón pegilado debe ajustarse a la función renal de forma individualizada para disminuir el riesgo de toxicidad.
3. Las tasas de respuesta al tratamiento son inferiores a las de los pacientes sin insuficiencia renal.
4. El uso de interferón está contraindicado tras el trasplante renal debido al riesgo de rechazo del injerto.

Finalmente, no existen datos específicos sobre el tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados con insuficiencia renal por lo que las recomendaciones deben extrapolarse de los datos obtenidos en pacientes mono-infectados.

#### **Recomendaciones:**

- En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento Creatinina > 50 ml/min) puede utilizarse interferón pegilado y ribavirina con estrecha monitorización de su posible toxicidad (B-IIIb).
- En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 50 mL/min, está contraindicado el tratamiento con ribavirina por lo que el tratamiento de la hepatitis C se realizará con interferón pegilado en monoterapia (B-IIb).
- En pacientes en programa de hemodiálisis tampoco se recomienda el uso de ribavirina y el tratamiento debe ser realizado con interferón pegilado en monoterapia con dosis ajustadas (B-IIb).
- Si esta indicado, debe realizarse siempre el tratamiento de la hepatitis C antes de iniciar el programa de trasplante renal (A-IIb)

#### **4.7.3 Tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados con bajos niveles de linfocitos CD4**

La experiencia de tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes con niveles de linfocitos CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> es muy escasa. El tratamiento con interferón produce linfopenia y disminución significativa del valor absoluto de linfocitos CD4 en sangre, aunque no parece que haya un aumento significativo de la incidencia de infecciones oportunistas durante el tratamiento. En algunos estudios, pero no en

todos, se ha observado una correlación inversa entre la cifra basal de linfocitos CD4 y la tasa de respuesta viral sostenida tras tratamiento de la hepatitis C, especialmente en pacientes difíciles de tratar (genotipo 1). Por estos motivos la mayoría de los ensayos clínicos excluyeron a los pacientes con menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>.

Experiencias en pacientes con cifras bajas de linfocitos CD4 en sangre (< 200/mm<sup>3</sup>) indican una respuesta pobre. Este hecho también puede estar influido porque en algunos casos una cifra baja de linfocitos CD4 se asocia a hipertensión portal y hepatopatía avanzada, factor por sí mismo, de mala respuesta al tratamiento.

### **Recomendaciones:**

- Parece recomendable, en la medida de lo posible, diferir el inicio del tratamiento de la hepatitis C hasta obtener cifras superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> mediante el control de la infección por el VIH (B-IIIa).
- Cuando no es previsible una mejoría a corto plazo de la cifra de linfocitos CD4+ (ej. pacientes con cirrosis, repobladores lentos), se puede considerar el inicio del tratamiento en pacientes con un buen balance beneficio/riesgo, como fibrosis moderada o avanzada, factores favorables de respuesta al tratamiento y buen control de la replicación del VIH (CV indetectable) (B-IIIa).
- Si se inicia tratamiento de la hepatitis C en pacientes con cifras bajas de linfocitos CD4, hay que extremar la vigilancia de complicaciones, incluido el riesgo de aparición de infecciones oportunistas y el de descompensación hepática en pacientes con cirrosis (A-IIIa).

#### **4.7.4 Tratamiento de la hepatitis C en pacientes con consumo de drogas ó en programas de deshabituación**

En nuestro país la mayor parte de los pacientes coinfectados por VIH y VHC consumen o han consumido drogas por vía parenteral. La mayoría de los pacientes coinfectados incluidos en los estudios sobre tratamiento de VHC presentan también dicho antecedente por lo que los resultados obtenidos son extrapolables a dicha población.

En pacientes con consumos habituales, en tratamiento sustitutivo se han realizado estudios, que incluyen un número limitado de pacientes ya que hay temores a la cumplimentación, tolerancia y reinfección. Dentro de programas de control multidisciplinario, los pacientes con consumos ocasionales, han logrado tasas de RVS similares a la población sin problemas de adicción. Estos pacientes presentan gran dificultad para ser atendidos en las consultas habituales y presentan gran inestabilidad psicológica y escaso apoyo familiar. Por ello la tasa de prescripción de tratamiento de hepatitis C en estos casos es inferior al 10%.

Muchos de los pacientes con historia de consumo de drogas por vía parenteral, necesitan un programa sustitutivo para el control de la adicción. No existe interacción conocida entre la metadona o la buprenorfina y el interferón o la ribavirina. Sin embargo, los síntomas secundarios al tratamiento con interferón pueden en alguna medida remedar algunos de los síntomas de la privación de opioides.

De igual forma, la adicción al alcohol puede limitar la eficacia del tratamiento de la hepatitis C además de incrementar la severidad de la hepatopatía. Por ello, no debe realizarse tratamiento de la hepatitis C en pacientes con adicción clara al alcohol debiendo aconsejarse su inclusión voluntaria en programas de deshabituación.

#### **Recomendaciones:**

- El tratamiento del VHC en pacientes con consumos ocasionales de drogas, debe de plantearse de forma individualizada y dentro de programas sustitutivos o en programas de deshabituación (B-IIb).
- Una abstinencia de al menos seis meses es recomendable antes de iniciar tratamiento de la hepatitis C (B-IIIb).
- Los pacientes estables en programas sustitutivos, de metadona o buprenorfina, pueden ser considerados para el tratamiento de la infección por VHC. Una información especial y apoyo multidisciplinario ha de procurarse a estos pacientes para evitar la interrupción prematura del tratamiento o el incremento innecesario de la metadona por sospecha de privación de opiáceos (B-IIIb).
- La adicción activa al alcohol implica también la consideración caso por caso para la indicación del tratamiento de la hepatitis C. Los pacientes en dicha situación deben ser remitidos para la valoración de su inclusión en programas de deshabituación (B-IIIb).

#### **4.7.5 Tratamiento de la hepatitis C en pacientes en régimen penitenciario**

En España existe una alta prevalencia de coinfección por VIH y VHC en las personas encarceladas. La mayoría de ellos son pacientes con historia de adicción a drogas vía parenteral y de nacionalidad española. Existe experiencia del tratamiento de la infección por VHC en estos pacientes con tasas de respuesta similares a las obtenidas en la población general. Los principales problemas para el tratamiento son:

1. Menor tasa de aceptación del tratamiento por parte de los pacientes
2. Dificultades logísticas para procurar un estudio adecuado en todos los casos, especialmente cuando son necesarias pruebas que requieren el desplazamiento del paciente a unidades o consultas especializadas o para hospitalización.
3. Garantizar el seguimiento durante períodos largos, como requiere el tratamiento de la infección por el VHC. A menudo las interrupciones no son debidas a falta de eficacia o motivos de seguridad. Debido a cambios frecuentes de institución o a procedimientos de excarcelación, se requiere una coordinación entre diferentes estamentos sanitarios.
4. Elevado consumo de psicofármacos en esta población en relación con alteraciones emocionales y cuadros depresivos.

Por otra parte se tiene la oportunidad de un control sanitario estrecho de poblaciones que a priori sería difícil en otras circunstancias.

#### **Recomendaciones:**

1. Los pacientes en régimen penitenciario deben seguir los criterios generales de indicación, pautas y protocolo de seguimiento de tratamiento de la hepatitis C en coinfectados (A-IIb).
2. Antes de su inicio, se debe garantizar al máximo la continuidad del tratamiento en caso de obtener la libertad (A-IIIb).
3. Es preciso ajustar la medicación concomitante previa y durante el tratamiento de la hepatitis C (A-IIIb)

#### **4.7.6 Tratamiento de la hepatitis C en pacientes inmigrantes**

La prevalencia de la hepatitis C en la población inmigrante depende fundamentalmente de la existente en su país de origen. Así, los inmigrantes procedentes del sudeste asiático (Pakistán entre otros), del sur y centro de África y de los países del este presentan una mayor prevalencia. Este hecho comporta también prevalencias mayores de determinados genotipos del VHC como el 3 en pacientes del sudeste asiático o 4 en los procedentes de África. Por otra parte, la prevalencia de coinfección en dicha población, depende como resulta obvio de la de ambos virus y por tanto, de los mecanismos de contagio predominantes en cada caso. En países en los que la infección VIH se produce esencialmente por vía sexual, la prevalencia de coinfección con el VHC disminuye en relación con los países con altos niveles de drogadicción.

Excepto en lo referente a aspectos raciales, las indicaciones y la eficacia del tratamiento de la hepatitis C en dicha población, no difieren de las habituales. Diferentes estudios muestran que las posibilidades de curación de los pacientes con raza negra, especialmente afro-americanos, son menores que los de la población general aunque este hecho puede deberse, en parte a factores económicos y sociales propios de dicha comunidad.

Creemos importante tener en cuenta la necesidad de garantizar una correcta comunicación antes de iniciar el tratamiento de la hepatitis C. Por ello, en muchos de estos casos es precisa la intervención de mediadores o interpretes antes y durante el tratamiento. Por otra parte, debe asegurarse también la continuidad del tratamiento la cual depende a veces de la estabilidad de la situación laboral o social del paciente.

#### **Recomendaciones:**

- Antes del inicio de tratamiento la hepatitis C debe garantizarse una correcta comunicación con el paciente con el fin de asegurar la comprensión de los beneficios y riesgos, de los aspectos logísticos del tratamiento y de la posibilidad de completarlo (A-IIIb).

#### **4.7.7 Tratamiento de la hepatitis C en pacientes de edad avanzada**

La edad mayor de 65 años ha sido considerada una contraindicación relativa al tratamiento de la hepatitis C debido a una peor tolerancia, menor eficacia y menor efectividad en relación con las expectativas de vida del paciente. Muchos pacientes mayores de 65 años con hepatitis C tienen comorbilidades relevantes que disminuyen las expectativas de vida y pueden hacer poco significativos los beneficios del tratamiento de la hepatitis C. Sin embargo hoy en día se considera que la edad no debe ser una contraindicación por sí misma.

Los pacientes infectados por el VIH con edad mayor de 65 son más difíciles de tratar con TAR y presentan menor capacidad de reconstitución inmunológica, aunque se benefician de dicho tratamiento. No hay experiencia del tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados mayores de 65 años, pero la edad no ha sido un factor determinante de la eficacia en los ensayos clínicos.

### **Recomendación:**

- En ausencia de otras contraindicaciones, la edad mayor de 65 años no debe ser considerado un factor limitante de la indicación del tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados (A-IIIb).

## **RECOMENDACIONES SOBRE HEPATITIS MIXTAS: VHB, VHC, VHD**

### **5.1 Epidemiología e historia natural**

Las coinfecciones por varios virus de hepatitis en pacientes infectados por el VIH, aunque infrecuentes, no son raras. En España, en la población infectada por el VIH, se estima una prevalencia del 3% (2.8-3.2)<sup>257</sup>. El principal factor epidemiológico asociado en estos casos es la historia de consumo de drogas por vía parenteral, que explicaría más del 90% de los casos<sup>1,257-261</sup>.

En pacientes con hepatitis múltiple se presentan con frecuencia fenómenos de interferencia replicativa entre los distintos virus<sup>1,257,258,262-268</sup>. A pesar de ello la historia natural de la hepatopatía es más acelerada<sup>59,260,262,263,265,269-271</sup>.

### **Recomendaciones generales:**

- En todo paciente infectado por VIH debe descartarse coinfección por virus de hepatitis B y C. En aquellos HBsAg+ o con infección aguda por VHB (IgM antiHBc+) debe descartarse además coinfección por VHD. Esta recomendación debe aplicarse especialmente, pero no exclusivamente, a pacientes con historia de consumo de drogas por vía parenteral (A-IIa).
- En todo paciente con coinfección por virus múltiples de hepatitis (B, C y/o D) deben estudiarse fenómenos de interferencia en la replicación de los diferentes virus, mediante la determinación de la viremia de VHB y VHC y la presencia o no de VHD (B-IIa).
- Dado el mal pronóstico de la hepatopatía, y a pesar de las dificultades terapéuticas, en todo paciente con infección múltiple por virus de hepatitis debe considerarse el tratamiento específico de aquellas infecciones con replicación activa (C-IIIa).
- Dada la escasa experiencia, debe procurarse la inclusión de estos pacientes en protocolos de control de evolución y/o terapéuticos (C-IIIa).

### **5.2 Hepatitis D**

La hepatitis D, también llamada delta, es una enfermedad causada por el VHD el cual necesita obligatoriamente las funciones de cooperador del VHB. En el diagnóstico de la hepatitis delta o infección por VHD es importante distinguir entre infección aguda y crónica, entre infección activa (replicativa) o pasada (sin replicación viral), y entre coinfección VHB y VHD y sobreinfección por VHD en un paciente con infección crónica por VHB. Los marcadores útiles para el diagnóstico

adecuado son el antígeno delta (AgVHD) en suero o tejido hepático, los anticuerpos (anti-VHD) en el suero, bien de clase IgG o IgM (la presencia de anticuerpos anti-VHD IgM es de gran utilidad, dado que se correlaciona con el nivel de replicación del VHD) y el ARN de VHD (constituye el marcador más sensible de replicación vírica y es útil en la monitorización de actividad y de respuesta al tratamiento)<sup>272-277</sup>.

### **Recomendaciones:**

- En pacientes infectados por VIH con sospecha de infección por VHD debemos estudiar simultáneamente marcadores de exposición (IgG anti-VHD) y de actividad (AgVHD, ARN-VHD e IgM anti-VHD) (B-IIIb).
- Además debemos realizar los marcadores de exposición y actividad de VHB y, en su caso de VHC (BIIIb).

Las opciones terapéuticas con eficacia probada en la hepatitis crónica D son el interferón alfa (9 MU/ 3 veces/semana) o el peginterferon alfa durante 12 meses, con respuestas (ARN-VHD negativo seis meses postratamiento) del 17-47%<sup>277-282</sup>. Un ARN-VHD positivo con disminución de menos de 3 log al 6º mes de tratamiento predice aquellos pacientes que no responderán con un año de tratamiento y que podrían beneficiarse de una mayor duración de la terapia<sup>277-280</sup>. La combinación de interferón con análogos de los nucleósidos (lamivudina, ribavirina, adefovir), no ha demostrado ser superior a la monoterapia<sup>278,280,281</sup>. En pacientes infectados por el VIH el tratamiento antirretroviral y/o del VHB puede disminuir, aunque de forma no muy eficiente, la replicación del VHD<sup>283,284</sup>.

### **Recomendaciones:**

- Los pacientes con hepatitis crónica por VHB y VHD, si no hay contraindicación, se tratarán con interferón alfa, preferiblemente pegilado, durante al menos 12 meses (B-IIb).
- El empleo de análogos de nucleósidos asociados se contemplará en función de la presencia de marcadores de replicación activa de VHB o del tratamiento asociado de la infección por el VIH (B-IIIa).

## **5.3 Hepatitis por VHC y VHB**

Entre las hepatitis múltiples en pacientes infectados por el VIH en nuestro medio la coinfección por VHB y VHC sin infección por VHD es la segunda en frecuencia<sup>1,257</sup>. Con frecuencia, predomina la replicación del VHB sobre el VHC<sup>257,258,268</sup>.

Independientemente de la infección por VIH existen muy pocos estudios que hayan abordado el tratamiento de las infecciones por VHB y VHC<sup>285</sup>. Las evidencias más relevantes han sido:

1. La erradicación de VHC y seroconversión de HBeAg a anti-iHBe es posible con tratamiento de interferón alfa pegilado y ribavirina<sup>286</sup>.
2. La respuesta al tratamiento con interferón y ribavirina es muy variable y difícil de predecir<sup>287-290</sup>.
3. El papel que pueda representar la supresión espontánea o mediante tratamiento de la replicación del VHB en los casos tratados de infección mixta por VHB y VHC



no está bien establecido. Algunos estudios sugieren que podría ser un elemento relevante<sup>291</sup>.

4. La supresión o erradicación del virus de hepatitis dominante en los casos de infección mixta puede dar lugar, aunque no necesariamente, a reactivación del virus suprimido<sup>288,289,292,293</sup>.

5. No hay estudios sobre la eficacia del tratamiento de hepatitis múltiple en pacientes infectados por el VIH.

#### Recomendación:

- En pacientes con infección por VIH coinfectados por VHB y VHC se deberá indicar el tratamiento de cada una de estas infecciones independientemente y de forma individualizada, en función de los criterios clínicos, biológicos e histológicos utilizados para el tratamiento en pacientes infectados por VIH y VHB o por VIH y VHC (B-IIIa).

### **5.4 Hepatitis por VHC, VHB y VHD**

Más de la mitad de las infecciones por múltiples virus de hepatitis en pacientes infectados por el VIH son infecciones por VHB, VHC y VHD<sup>1,257</sup>. El VHD se comporta, en la mayoría de estos casos, como el virus dominante, inhibiendo la replicación de los otros virus hasta en un 80% de las veces<sup>263-265</sup>. La evolución a cirrosis es más rápida en los pacientes con triple infección<sup>265</sup>. En caso de trasplante hepático en estos pacientes no suele aparecer recaída de infección por VHB o VHC<sup>294,295</sup>. No existen estudios actualizados que evalúen adecuadamente la respuesta al tratamiento de la enfermedad hepática en esta población.

#### Recomendaciones:

1. Se debe estudiar en estos casos, la actividad replicativa individual de cada virus y en base a los resultados indicar el tratamiento dirigido a inhibir la replicación de todos los virus. (C-IIIb)
2. Durante el tratamiento se debe monitorizar la replicación de todos los virus, incluido aquellos a los que no se haya dirigido específicamente el tratamiento. (B-IIb)
3. Se considerará a los pacientes con cirrosis avanzada, candidatos al trasplante hepático (C-IIIb).

## **RECOMENDACIONES SOBRE HEPATOPATIA CRONICA AVANZADA**

### **6.1 Manejo de la cirrosis hepática en el paciente infectado por VIH**

El manejo de los pacientes cirróticos coinfectados con VIH no debe diferir del manejo en pacientes VIH negativos. Es importante evitar aquellos fármacos con mayor potencial hepatotóxico, así como el consumo de alcohol y otras drogas.

La determinación de la alfa fetoproteína es menos sensible que la ecografía abdominal para la detección del hepatocarcinoma de pequeño tamaño, y en muchos casos, cuando existe un incremento importante en su valor, el tamaño del hepatocarcinoma es grande<sup>296,297</sup>.

#### **Recomendaciones:**

- A todos los pacientes con cirrosis hepática se les debe realizar una endoscopia digestiva para valorar la existencia de varices esofágicas<sup>298</sup>. (A-IIb).
- Si no existen varices no debe recomendarse tratamiento con betabloqueantes (C-Ib). En estos casos se recomienda repetir una endoscopia cada 3 años (C-Ib).
- Si existe descompensación hepática, la endoscopia debe realizarse en el momento de la descompensación y repetirse anualmente (C-Ib). En pacientes con varices de pequeño tamaño y con criterios de riesgo de hemorragia debe recomendarse betabloqueantes (AIIb). En pacientes con varices de mediano o gran tamaño sin evidencia de sangrado debe recomendarse profilaxis con betabloqueantes y no se aconseja repetir endoscopias<sup>298</sup> (A-Ib).
- Los pacientes con cirrosis que sobreviven a un episodio de hemorragia digestiva deben recibir tratamiento para prevenir la hemorragia recurrente por varices (profilaxis secundaria) (A-Ib).
- La mejor opción para la profilaxis secundaria es la combinación de mononitratos, betabloqueantes y tratamiento endoscópico (A-Ib).
- La colocación de una prótesis percutánea intrahepática debe considerarse en pacientes con hemorragia recurrente en Child A ó B (A-Ib)<sup>298</sup>.
- Los pacientes candidatos a trasplante hepático deben ser remitidos a un centro de trasplante<sup>296</sup> (A-IIIb).
- Para la detección precoz del hepatocarcinoma está indicada la realización de una ecografía abdominal cada 6 meses (A-IIb).
- En todo paciente con una cirrosis descompensada debe plantearse la posibilidad de trasplante hepático<sup>299</sup> (A-IIIb).

## 6.2 Trasplante hepático en el paciente infectado por VIH

El manejo de los pacientes cirróticos coinfectados con VIH no debe diferir del manejo en pacientes VIH negativos. En España, el grupo de Estudio de Infecciones en el Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), en colaboración con el Plan Nacional de Sida (PNS) y la Organización Nacional del Trasplantes (ONT), ha elaborado un documento sobre el trasplante de órganos en los pacientes VIH<sup>299-302</sup>. Por este motivo sólo mencionaremos aquí, por su estrecha relación con el apartado anterior, los criterios que debe cumplir un paciente VIH con hepatopatía crónica para ser candidato a trasplante hepático.

El trasplante hepático está indicado en las enfermedades hepáticas avanzadas en las que no sean posibles otras medidas terapéuticas y en las que la supervivencia esperada al año sea inferior a la que se conseguiría con el trasplante. En la actualidad, se considera cuando la expectativa de vida al año es menor o igual al 90%<sup>300-302</sup>.

En términos generales debe considerarse la posibilidad de trasplante en todos los pacientes cirróticos en estadio B o C de Child-Pugh o con una puntuación del score MELD  $\geq 14$ . Las complicaciones clínicas que indican la necesidad de

transplante hepático y las contraindicaciones de este, se exponen en las tablas 5 y 6.

Los criterios de inclusión de paciente infectado por VIH en la lista de espera de transplante hepático son los mismos que los aceptados en el paciente VIH negativo, sumándose una serie de requisitos dependientes de la infección por VIH, y de la experiencia limitada con la que contamos en este campo. Las recomendaciones vigentes han sido consensuados según opinión de expertos (tabla 7).

**Recomendación:**

- Todo paciente VIH con hepatopatía crónica avanzada debe ser evaluado para transplante. Se debe calcular en cada visita su puntuación MELD y si esta es mayor o igual a 14 revisar si cumple los criterios de inclusión y no tiene ninguna contraindicación para el transplante hepático. Desde el punto de vista del VIH debe tener unos CD4 mayores de 100 células/mm<sup>3</sup> y posibilidad de tratamiento antirretroviral eficaz. No debe haber tenido ninguna enfermedad definitiva de SIDA, a excepción de aquellas que son fáciles de tratar y prevenir. El paciente debe tener una evaluación psiquiátrica y social favorable y cumplir el periodo de abstinencia de tóxicos recomendado. (B-IIa).

### **Bibliografía del texto unitario:**

1. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 340-348.
2. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 1921–1926.
3. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593–601.
4. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42: 799–805.
5. Roca B, Suarez I, Gonzalez J, Garrido M, de la Fuente B, teira R, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect* 2003; 47: 117-124.
6. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192: 992-1002.
7. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288: 199-206.
8. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49-57.
9. Harris D, Gonin R, Alter H, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001; 134: 120-124.
10. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 730-739.
11. Takase S, Takada N, Sawada M, Tsutsumi M, Takada A. Relationship between alcoholic liver disease and HCV infection. *Alcohol* 1993; Suppl 1A: 77-84.
12. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28: 805-809.
13. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 914-919.

14. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998; 27: 1730-1735.
15. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-832.
16. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-331.
17. Tabone M, Sidoli L, Laudi C, Pellegrino S, Rocca G, Della monica P, et al. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2002; 9: 288-294.
18. Mochida S, Ohnishi K, Matsuo S, Kakihara K, Fujiwara K. Effect of alcohol intake on efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C as evaluated by multivariate logistic regression analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 371A-377A.
19. Szabo G. Pathogenic interactions between alcohol and hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 86-92.
20. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Rueff ES, et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 121-125.
21. Hedoze C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavrier JP, Pawlotsky JM, Zafrani ES, et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 126-129.
22. Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38: S49-S55.
23. Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: The effects of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: S104-S108.
24. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V. Severe hepatic cytotoxicity: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. *AIDS* 1999; 13: F115-F121.
25. Jain MK. Drug-induced liver injury associated with HIV medications. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 615-639.
26. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182-189.
27. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 2277-2284.

28. Den Brinker M, Wit F, Wertheim-van Dillen P. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895-2902.
29. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-contained antiretroviral regimen in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3451-3455.
30. Nuñez M, Lana R, Mendoza JL, 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.
31. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38: S56-S64.
32. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C, and the Liver HAART Group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV. The role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2002; 29: 41-48.
33. Wit F, Weverling G, Weel J, Jurrians S, Lange J. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23-31.
34. Cooper C, Parbhakar M, Angel J. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1259-1263.
35. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008; 22: 1-13.
36. Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh JK. Antiretroviral therapy- a challenge for the hepatologist? *J Hepatol* 2002; 36: 283-294.
37. Pineda JA, Mira JA, de los Santos Gil I, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfecting patients. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1347-1354.
38. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposure-worldwide, 1997-2000. *JAMA* 2001; 285: 402-403.
39. 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.
40. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 368: 466-475.

41. Macías J, Orihuela F, Rivero A, Viciano P, Marquez M, Portilla J, et al. Hepatic safety of Tipranavir Plus Ritonavir (TPV/r)-based antiretroviral combinations: Effect of Hepatitis Virus Coinfection and Pre-existing Fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 178-83..
42. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Inf Dis* 2005; 191: 825-829.
43. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungthan K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN study. *Lancet* 2004; 363: 1253-1263.
44. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 39-48.
45. Pavel S, Burty C, Alcaraz I, de la Tribonnière X, Baclet V, Ajana F, et al. Severe liver toxicity in postexposure prophylaxis for HIV infection with a zidovudine, lamivudine and fosamprenavir/ritonavir regimen. *AIDS* 2007; 21: 268-269.
46. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 416-418.
47. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1429-1441.
48. Macías J, Mira JA, López-Cortés LF, Santos I, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2006; 11: 839-846.
49. Berenguer J, Bellón JM, Miralles P, Alvarez E, Castillo I, Cosín J, et al. Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 137-143.
50. Aranzábal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 588-593.
51. Pineda JA, Santos J, Rivero A, Abdel-Kader L, Palacios R, Camacho A, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 925-932.
52. Pineda JA, Pérez-Elías MJ, Peña JM, Luque I, Rodríguez-Alcantara F. Low rate of adverse hepatic events associated with fosamprenavir/ritonavir-based antiretroviral regimens. *HIV Clin Trials* 2008; 9: 309-313.

53. Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jiménez-Nácher I, Martín-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007; 195: 973-978.
54. Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJK, Li J, Lorenzo A, Cepeda C, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 265-274.
55. Mallolas J, Pérez-Elías MJ, Ortega E, Gutiérrez F, Felizarta F, Bleiber G, et al. Fosamprenavir (FPV)/ritonavir (rtv) dose adjustment for patients with mild and moderate hepatic impairment (HI) (APV10017). 8<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 16-18 de abril de 2007, Budapest, Hungria. Abstract 1.
56. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; 44: 47-55.
57. Verma S, Wang CH, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 262-270.
58. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-1713.
59. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Rock Wohl A. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18: 2039-2045.
60. Lin W, Weinberg EM, Tai AW, Peng LF, Brockman MA, Kim KA, et al. HIV increases HCV replication in a TGF-beta1-dependent manner. *Gastroenterology* 2008; 134: 803-11.
61. Quereda C, Corral I, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL, Dronda F, et al. Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 61-63.
62. Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* 1987; 235: 1376-1379.
63. Pérez-Olmeda M, Nuñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated IFN- $\alpha$ 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 1023-1028.
64. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Antela A, Casado JL, et al. Pegylated interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 1-7.
65. Lo Re V, Kostman JR. Anemia during treatment of hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Read* 2004; 14: 555-571.



66. Balzarini J, Lee CK, 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.
67. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280-281.
68. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008; 13: 429-437.
69. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1365-1373.
70. Moreno A, Quereda C, Muriel A, Pérez-Elías MJ, Casado JL, Dronda F, et al. Does the choice of NRTIs have a significant influence on the outcome of peg-INF plus ribavirin among HIV/HCV-coinfected patients?. 15<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. 3-6 de febrero de 2008, Boston, USA. Abstract 1075.
71. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cienfuentes C, Murillas J, Vidal F, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antiviral Therapy* 2008; 13: 953-957.
72. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxicity effects and ribavirin. *Lancet* 2001; 357: 1803-1804.
73. Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, Altisent C, Ruiz I, Puig L, et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001; 34: 1035-1040.
74. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-2848.
75. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Pérez-Elías MJ, Muriel A, Casado JL, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 133-138.
76. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004; 18: F21-F25.
77. 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; 347: 1287-1288.

78. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026.
79. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 38-58.
80. Lemon SM, Jansen RW, Brown EA. Genetic, antigenic and biological differences between strains of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992; 10: S40-S44.
81. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 226-33.
82. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Moyer LA, Judson FN, Mottram K, et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States: Implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998; 178: 1579-84.
83. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious Hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998; 128: 111-4.
84. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-90.
85. Global prevalence of Hepatitis A, B and C. *Weekly Epidemiological Record* 2002; 77: 41-48.
86. Health Protection Agency (HPA). Outbreak of Hepatitis A in men who have sex with men in south-east London. *Commun Dis Rep CDR Weekly* 14 (40), 2004.
87. Henning, KJ, Bell, E, Braun, J, Barrer, ND. A community-wide outbreak of hepatitis A: Risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *Am J Med* 1995; 99:132.
88. Ballesteros J, Dal-Re R, González A, Del Romero J. Are homosexual males a risk group for hepatitis A infection in intermediate endemicity areas ?. *Epidemiol Infec* 1996; 117: 145-8.
89. Rodríguez Martín C, Del Romero J, García S, Hernando V, Lillo A, Castilla J. Prevalencia de anticuerpos frente al VIH y virus de la hepatitis A y C en hombres homo/bisexuales, Madrid 2003. CO7-3. VIII Congreso Nacional sobre el SIDA, Madrid 24-26 Noviembre de 2004.
90. Bell BP, Feinstone SM. Hepatitis A vaccine. En: Plotkin SA, Oresteina WA, ediciones. *Vaccines*. 4ª Ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 269-97.
91. Berthelot P. Hépatite virale A: une épidémiologie mouvante qui va faire changer nos concepts. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 669-70.
92. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Jimenez de Anta MT, et al. Cambio en el patrón epidemiológico de la hepatitis A en España. *Med Clin* 1992; 99: 87-9.
93. C. Amela, I. Barrabeig, R. Cano, Castañeda MR, Diez M, Dominguez A, et al. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. *Protocolos de las*

- enfermedades de declaración obligatoria. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1996.
94. Vargas V, Hernández-Sánchez JM, Viladoms J, Esteban R, Pedreira JD, Guardia J, et al. Prevalencia de los anticuerpos frente al antígeno de la hepatitis A (anti-VHA) en la población general. *Med Clin* 1979; 73: 274-6.
  95. Salleras L, Bruguera M, Buti M, Dominguez A, Vidal J, Navas E, et al. Hepatitis A Vaccination policy in Catalonia (Spain). *Vacunas* 2000; 1:48-57.
  96. . Amela C, Pachón I. Estudio seroepidemiológico: Situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Ed. Instituto de Salud Carlos III: 2000.
  97. Junquera S, Mateos M, Lasa E, Chacón de Antonio J, Baquero F. Estudio seroepidemiológico de la hepatitis A en la Comunidad de Madrid durante el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 448-51.
  98. Enfermedades de declaración obligatoria. Casos notificados por Comunidades Autónomas. España 2003. Datos definitivos (04/08/2004). Ministerio de Sanidad y Consumo.
  99. Brugera M, Buti M, Diago M, García Bengoechea M, Jara P, Pedreira JD et al. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la Hepatitis A en España. Informe de la AEEH. *Med Clin* 1998; 11: 341-6.
  100. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2009. *Annals Int Med* 2009; 150: 40-44.
  101. Recommendations and Reports: Hepatitis A and B vaccines. *MMWR* 2003; 52 (RR01): 34-36.
  102. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the (ACIP). *MMWR* 1999; 48 (RR-12): 1-37.
  103. Nielsen GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and uninfected homosexual men. *J Infect Dis.* 1997; 176: 1064-67.
  104. Pacheco R, Hernández S, Diz S, Diz J, Arribas JR, García P, et al. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por VIH en España y Prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis. Resultados finales del estudio GESIDA 29/02 FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 222-230.
  105. Delgado-Iribarren A, Echevarria JM, León P. Serología de las Hepatitis Víricas 2004. *Procedimientos en Microbiología Clínica.* SEIMC, 2004.
  106. Ciccozzi M, Tosti ME, Gallo G, Ragni P, Zotti C, Lopalco P et al. Risk of hepatitis A infection following travel. *J Viral Hep* 2002; 9: 460.
  107. Romalde JL, Torrado I, Ribado C, Barja JR. Global market shellfish imports as a source of reemerging food-borne hepatitis A virus infection in Spain. *Int Microbiol* 2001; 4: 223-6.
  108. Nygard K, Andersson Y, Lindkvist P, Ancker C, Asteberg I, Dannelun E, et al. La importancia de ensalada de rúcula, parcialmente responsable del aumento de

- incidencia de casos de hepatitis A en Suecia, 2000-2001. *Eurosurveillance* 2001; 6:151-3.
109. Pañella H, Bayas JM, Maldonado R, Cayla JA, Vilella A, Sala C, et al. Brote epidémico de hepatitis A relacionado con una guardería infantil. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 319-23.
  110. Landry P, Tremblay S, Darioli R, Genton B. Inactivated hepatitis A vaccine booster given  $\geq 24$  months alter the primary dose. *Vaccine* 2000; 19: 399-402.
  111. Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, Andre FE. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171: S44-S49.
  112. Fiore AE, Shapiro CN, Sabin K, Labonte K, Darling K, Culver D, et al. Hepatitis A vaccination of infants: effect of maternal antibody status on antibody persistence and response to a booster dose. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:359-9.
  113. Piazza M, Safary A, Vegnente A, Soncini R, Pensati P, Sardo M, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants: a candidate for inclusion in the childhood vaccination programme. *Vaccine* 1999; 17: 585-8.
  114. Hoke CH Jr, Binn LN, Egan JE, DeFraités RF, MacArthy PO, Innis BL, et al. Hepatitis A in the US Army: epidemiology and vaccine development. *Vaccine* 1992; 10: S75-S79.
  115. Niu MT, Salive M, Krueger C, Ellenberg SS. Two-year review of hepatitis A vaccine safety: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Clin Infect Dis* 1998; 26:1475-6.
  116. Kallinowski B, Jilg W, Buchholz L, Stremmel W, Engler S. Immunogenicity of an accelerated vaccination regime with a combined hepatitis A/B vaccine in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol*. 2003; 41: 983-90.
  117. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Wang YJ, Chang FY, Lo KJ, et al. Safety and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *J Med Virol* 1997; 52: 215-8.
  118. Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 881-6.
  119. Kemper CA, Haubrich R, Frank I, Dubin G, Buscarino C, McCutchan JA et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2003; 187: 1327-31.
  120. Bodsworth NJ, Neilsen GA, Donovan B. The effect of immunization with inactivated hepatitis A vaccine on the clinical course of HIV-1 infection: 1-year follow-up. *AIDS* 1997, 11: 747-749.
  121. Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F. Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0-6 schedule). *Acta Trop* 1998; 69: 121-5.

122. Costa-Mattioli M, Allavena C, Poirier AS, Billaudel S, Raffi F, Ferre V. Prolonged hepatitis A infection in an HIV-1 seropositive patients. *J Med Virol* 2002; 68: 7-11.
123. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M; Kikuchi Y, et al, Influence of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection on Acute Hepatitis A Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 379-385.
124. Berggren RE, Burman W, Keiser P. Impact of acute hepatitis A on 35 HIV-1 infected patients. Abstract and poster presentation 97 at the 39<sup>th</sup> ICAAC; September 26-29, 1999; San Francisco, USA.
125. Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, Delamare C, Meyohas MC, Frottier J. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1613.
126. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1136-39.
127. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. *MMWR* 2006; 55 (RR-11): 69-71.
128. Green MS, Cohen D, Lerman Y, Sjogren M, Binn LN, Zur S, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immunoglobulin. *J Infect Dis* 1993; 168: 740-3.
129. Leentvaar-Kuijpers A, Coutinho RA, Brulein V, Sarafy A. Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10: 138-141.
130. McMahon BJ. Natural History of Chronic Hepatitis B. Clinical Implications. *Medscape J Med*. 2008; 10: 91-95.
131. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004; 40: 790–792.
132. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998; 75: 347–354.
133. Da Silva LC, Madruga CL, Carrilho FJ, Pinho JR, Saéz-Alquezar A, Santos C, et al. Spontaneous hepatitis B surface antigen clearance in a long-term follow-up study of patients with chronic type B hepatitis. Lack of correlation with hepatitis C and D virus superinfection. *J Gastroenterol* 1996; 31: 696-701.
134. Pastore G, Monno L, Santantonio T, Angarano G, Milella M, Giannelli A, et al. Hepatitis B virus clearance from serum and liver after acute hepatitis delta virus superinfection in chronic HbsAg carriers. *J Med Virol* 1990; 31: 284-90.
135. Hadler S, Judson F, O'Malley P, Altman NL, Penley K, Buchbinder S, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior HIV infection. *J Infect Dis* 1991; 163: 454-459.
136. Rector W, Govindarajan S, Horsburgh C, Penley KA, Cohn DL, Judson FN, et al. Hepatic inflammation, hepatitis B replication, and cellular immune function in

- homosexual males with chronic hepatitis B and antibody to HIV. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 262-266.
137. Puoti M, Airoidi M, Brunno R, Zanini B, Spinetti A, Pezzoli C, et al. Hepatitis B co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev* 2002; 4: 27-36.
  138. Shukla NB, Poles MA. Hepatitis B virus infection: co-infection with hepatitis C virus, hepatitis D virus, and human immunodeficiency virus. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 445-60.
  139. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, Ross F, Waite J, Briggs M, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997; 11: 597-606.
  140. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002; 123:1812-1822.
  141. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Boczanowski M, Gerwin R, et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1 infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1602-5.
  142. Neau D, Winnock M, Galperine T, Jouvencel AC, Castéra L, Legrand E, et al. Isolated antibodies against the core antigen of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *HIV Med* 2004; 5:171-3.
  143. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N, Sherman KE. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:869-75.
  144. Santos EA, Yoshida CF, Rolla VC, Mendes JM, Vieira IF, Arabe J, et al. Frequent occult hepatitis B virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:92-8.
  145. VHB28. Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, Huang LM, Chang SY, Sun HY, et al. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1221-9.
  146. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Lüthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 6-13.
  147. Lo Re V, Frank I, Gross R, Synnestvedt M, Localio AR, Kostman JR, et al. Prevalence, risks factors, and outcomes for occult hepatitis B virus infection among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 315-20.
  148. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001; 34: 194-203.
  149. Taylor L, Gholam P, DeLong A, Rompalo A, Klein R, Schuman P, et al. Occult hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) viremia in women with and a t-risk for HIV/AIDS. XVII International AIDS Conference. Mexico 2008. Abstract THAB0204.

150. Filippini P, Coppola N, Pisapia R, Scolastico C, Marrocco C, Zaccariello A, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 1253–1260.
151. Xiang J. HBV viremia in HIV-positive individuals. 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Atlanta, 2000. Abstract B033.
152. Shire NJ, Rouster SD, Stanford SD, Blackard JT, Martin CM, Fichtenbaum CJ, et al. The prevalence and significance of occult hepatitis B virus in a prospective cohort of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 309–314.
153. Liu CJ, Lo SC, Kao JH, Tseng PT, Lai MY, Ni YH, et al. Transmission of occult hepatitis B virus by transfusion to adult and pediatric recipients in Taiwan. *J Hepatol*. 2006; 44: 39–46.
154. Vento S, di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Reactivation of hepatitis B in AIDS. *Lancet* 1989; 2: 108-9.
155. Gordillo R, Gutierrez MJ, Casal M. Evaluation of the COBAS Taqman 48 real time PCR system for the quantitation of hepatitis B virus DNA. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3504-3507.
156. Heermann KH, Gerlich WH, Chudy M, Schaefer S, Thomssen R. Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in two international reference plasma preparations. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 68-73.
157. Wal CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg+ chronic hepatitis B patients than genotype C. *Hepatology* 2002; 36: 1425-1430.
158. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 426-439.
159. Hussain M, Chu CJ, Sablon E, Lok AS. Rapid and sensitive assay for determination of hepatitis B virus genotypes and detection of HBV precore and core promoter variants. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3699-3705.
160. Oslosky C, Giles E. Evaluation of the INNO-Lipa HBV genotyping assay for the determination of hepatitis B genotype. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5473-5477.
161. Chung RT, Kim AY, Polsky B. HIV/hepatitis B and C coinfection: pathogenic interactions, natural history and therapy. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12 : 73-91.
162. Puoti M, Cozzi-Lepri A, Paraninfo G, Arici C, Moller NF, Lundgren JD, et al. Impact of lamivudine on the risk of liver related death in 2041 HbsAg and HIV positive individuals: results from an inter-cohort analysis. *Antivir Ther* 2006; 11: 567-74.
163. Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, Edqton K, Zhuang H, Locarnini SA, et al. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology* 2002; 293: 305-13.
164. Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasadeusz J, Seaberg E, et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative

study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006; 20: 863-70.

165. Ramos B, Nuñez M, Martin-Carbonero L, Sheldon J, Rios P, Labarga P, et al. Hepatitis B virus genotypes and lamivudine resistance mutations in HIV/hepatitis B virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 557-61.
166. Shiffman ML, Ng TM, Krastev Z, Kotzev IA, Mechkov G, Kung NNS, et al. A double-blind, placebo controlled trial of emtricitabine (FTC, Emtriva) administered once daily for treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Hepatology* 2004; 40 (suppl 1): 22.
167. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-81.
168. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 48: 750-8.
169. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006; 44: 110-6.
170. Lacombe K, Gozlan J, Boyd A, Boelle PY, Bonard P, Molina JM, et al. Comparison of the antiviral activity of adefovir and tenofovir on hepatitis B virus in HIV-HBV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2008; 13: 705-13.
171. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita KD, Kotzev I, et al. A randomized double blind comparison of tenofovir (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0102. *Hepatology* 2007; 46 (Suppl1): 290A.
172. Jain MK, Zoellner CL. Entecavir can select for M184V of HIV-1: a case of an HIV/hepatitis B (HBV) naïve patient treated for chronic HBV. *AIDS* 2007; 21: 2365-6.
173. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, et al. The HBV drug entecavir effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; 356: 2614-21.
174. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 389-392.
175. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HbeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
176. Santantonio T, Niro GA, Sinisi E, Leandro G, Insalata M, Guastadiso A, et al. Lamivudine/interferon combination therapy in anti-Hbe positive chronic hepatitis B patients: a controlled pilot study. *J Hepatol* 2002; 36: 799-804.



177. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perrillo RP, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008; 48: 728-35.
178. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 307-13.
179. Fang CT, Chen PJ, Chen MY, Hung CC, Chang SC, Chang AL, et al. Dynamics of plasma hepatitis B virus levels after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Hepatol* 2003; 39: 1028-35.
180. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2009; 27; 222-235.
181. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 300-6.
182. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40: 883-91.
183. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1315-1341.
184. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-hepatitis B Virus International Panel *AIDS* 2008; 22: 1399-410.
185. Lada O, Benhamou Y, Cahour A, Katlama C, Poynard T, Thibault V. In vitro susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to adefovir and tenofovir. *Antivir Ther* 2004; 9: 353-63.
186. Villet S, Pichoud C, Ollivet A, Villeneuve JP, Trepo C, Zoulim F. Sequential antiviral therapy leads to the emergence of multiple drug resistant hepatitis B virus. *Hepatology* 2005; 42: 581A.
187. Sheldon J, Sarmiento e Castro R, Soriano V. Resistencias en el virus de la hepatitis B. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (Supl7): 49-55.
188. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Fujioka S, Takaguchi K, Ikeda H, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med.* 2008; 47:1293-9.
189. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomised controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 45: 97-101.
190. Tassopoulos NC, Koutelou MG, Polychronaki H, Paraloglou-Ioannides M, Hadziyannis SJ. Recombinant interferon-alpha therapy for acute hepatitis B: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Viral Hepat.* 1997; 4: 387-94.

191. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 1003-16.
192. Welch K, Morse A. Improving screening and vaccination for hepatitis B in patients coinfecting with HIV and hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2928-2929.
193. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt M, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients Effects of HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000; 18: 1161-1165.
194. Wilson C, Ellenberg J, Sawyer M, Belzer M, Crowley-Nowick P, Puga A, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV-infected and high-risk HIV-uninfected adolescents in the REACH cohort. *J Adolesc Health* 2001; 29 (Suppl.):123–129.
195. Diaz B, Nuñez M, Soriano V. Acute hepatitis B in a previously vaccinated patient infected by HIV. *Med Clin* 2001; 117: 518–519.
196. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavaleiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 22: 2902-2908.
197. Cornejo-Juarez P, Volkow-Fernandez P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramirez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther* 2006; 3: 9.
198. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242.
199. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD004790.
200. CDC. Update US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001; 50RR-11: 1-42.
201. Gotz HM, van DG, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de ZO. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005; 19: 969-974.
202. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 395-402.
203. Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34: 223-229.
204. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562-569.

205. Pineda JA, Romero-Gomez M, Díaz-García F, Girón-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779-789.
206. Weis N, Lindhart BO, Kronborg C, Hansen AB, Laursen AL, Christensen PB, et al. Impact of HCV coinfection on response to HAART and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1481-1487.
207. Soriano V, García-Samaniego J, Valencia E, Rodríguez-Rosado R, Muñoz F, González-Lahoz J. Impact of chronic viral disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 1-4.
208. Alter MJ, Seeff LB, Bacon BR, Thomas DL, Rigsby MO, Di Bisceglie AM. Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection. *Ann Intern Med* 2004; 141: 715-717.
209. Maida I, Soriano V, Barreiro P, Rivas P, Labarga P, Nunez M. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfecting patients with persistently normal transaminases. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 801-804.
210. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 575-577.
211. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21: 1073-1089.
212. Nunes D, Fleming C, Offner G, O'Brien M, Tumilty S, Fix O, et al. HIV infection does not affect the performance of noninvasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 538-544.
213. Macias J, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006; 55: 409-414.
214. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Pénaranda G, Perronne C, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study--ANRS HC02. *J Hepatol* 2008; 48: 765-773.
215. Al-Mohri H, Cooper C, Murphy T, Klein MB. Validation of a simple model for predicting liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *HIV Med* 2005; 6: 375-378.
216. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526.

217. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-992.
218. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325.
219. de Lédighen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175-179.
220. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 969-974.
221. Macias J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Rios MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2008; 49: 916-922.
222. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1670-1681.
223. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson M, Moore R, Thomas D. Unexpected Significant Liver Disease among HIV/HCV-coinfected Persons with Minimal Fibrosis on Initial Liver Biopsy. 12<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2005, 22-25 de febrero; Boston, USA. Abstract 21.
224. Quereda C, Moreno S, Moreno L, Moreno A, Garcia-Sanmiguel L, Perez-Elías et al. The role of liver biopsy in the management of chronic hepatitis C in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Hum Pathol*. 2004; 35: 1083-7.
225. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-45
226. Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L, Sitia G, Gallotta G, Sagnelli C, et al. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal alanine aminotransferase levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 63-7.
227. Sterling RK, Contos MJ, Sanyal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, Wilson MS, et al. The clinical spectrum of hepatitis C virus in HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 30-7.
228. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-459.
229. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-F36.

230. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23: 972-82.
231. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, Rockstroh JK, Clumeck N, Clotet B et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47: 36-49.
232. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *CID* 2004; 38: 79-80.
233. Fuster D, Galeras JA, Gómez G, Huertas JA, Gonzalez J, Vilaró J et al. Baseline factors associated with haematological toxicity of pegylated interferon alpha 2 a and ribavirin for the treatment of HCV infection in HIV coinfecting patients. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl2): 230-231.
234. Backmund M, Meyer K, Von Zielonka, Eichenlaub D. Treatment of Hepatitis C Infection in Injection drug users. *Hepatology* 2001; 34: 188-193.
235. Stein MD, Maksad J, Clarke J. Hepatitis C disease among injection drug users: knowledge, perceived risk and willingness to receive treatment. *Drug and Alcohol dependence* 2001; 61: 211-215.
236. Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug and Alcohol dependence* 2002; 67: 117-123.
237. Pegasys® (Peginterferon alfa 2a). Prescribing information. Roche Laboratories Inc, Nutley, NJ, USA.
238. Peg-Intron® (Peginterferon alfa 2b) Prescribing information. Schering –Plough Corporation, Kenilworth, NJ, USA.
239. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.
240. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-97.
241. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enriquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alpha 2a plus ribavirin for 72 weeks in chronic hepatitis C patients without a response by week 4. *Gastroenterology* 2006; 131:451-460.
242. Brau N, Rodriguez-Torres M, Prokupek D, Bonacini M, Giffen CA, Smith JJ et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004; 39: 989-98.
243. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 646-652.

244. Rodriguez-Torres M, Torriani FJ, Lissen E, Brau N, Sulkowski M, Sola R, et al. Early Prediction Of Sustained Virological Response (Svr) During Treatment With Peginterferon Alfa-2a (40kd) (Pegasys®) Plus Ribavirin (RBV) (Copegus®) In Patients With Hcv/Hiv Co-Infection: Results From The Aids Pegasys Ribavirin International Co-Infection Trial (APRICOT). 11<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2004, 8-11 de febrero; San Francisco, USA.
245. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al., for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-1069.
246. Martín-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 257-265.
247. Del Rio RA, Post AB, Singer ME. Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology* 2006; 44: 1598-606.
248. Sulkowski MS. Anemia in the treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003; 37 Suppl 4: S315-22.
249. Younossi ZM, Nader FH, Bai C, Sjogren R, Ong JP, Collantes R, et al. A phase II dose finding study of darbepoetin alpha and filgrastim for the management of anaemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hep* 2008, 15, 370–378.
250. Jensen DM, Freilich B, Andreone P, DiBisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR, et al. Pegylated interferon alfa-2a (40kd) plus ribavirin (RBV) in prior non-responders to pegylated interferon alfa-2b (12kd)/RBV: Final efficacy and safety outcomes of the Repeat Study. *Hepatology* 2007; 46 suppl 1: 291A.
251. Poynard T, Schiff E, Terg R, Moreno Otero R, Flamm S, Schmidt W, et al. Sustained viral response (SVR) is dependent on baseline characteristics in the retreatment of previous alfa interferon/ribavirin (I/R) nonresponders (NR): Final results from the EPIC3 program. *J Hepatol* 2008; 48 supp 2: S369.
252. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429-41.
253. Afdhal NH, Levine R, Brown R, Freilich B, O'Brien M, Brass C. Colchicine versus Peg-interferon alfa 2b long term therapy: Results of the 4 year COPILOT trial. *J Hepatol* 2008; 48 supp 2: S4.
254. De Mitri MS, Cassini R, Morsica G, Bagaglio S, Zoli M, Bernardi M. New infection with heterotypic hepatitis C virus in a patient with long-term hepatitis C virus eradication. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 591-4.
255. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after

- successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2008; 49: 729-738.
256. Okoh EJ, Bucci JR, Simon JF, Harrison SA. HCV in Patients With End-Stage Renal Disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2123-2134.
257. Arribas JR, González-García JJ, Lorenzo A, Montero D, Ladrón de Guevara C, Montes M, et al. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS* 2005; 19: 1361-5.
258. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskias S, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis.* 2008; 198: 1337-44.
259. Sheng WH, Hung CC, Cao JH, Chang SY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Impact of hepatitis D virus infection of the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 988-95.
260. Liu Z, Hou J. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3: 57-62.
261. Crockett SD, Keeffe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005; 4:13.
262. Crespo J, Lozano JL, Carte B, de las Heras B, de la Cruz F, Pons-Romero F. et al. Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 445-451.
263. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Filippini P, Santantonio T, Stroffolini T, et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2000; 32: 1106-1110.
264. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001; 34: 404-410.
265. Mathurin P, Thibault V, Kadidja K, Ganne-Carrié N, Moussalli J, El Younsi M, et al. Replication status and histological features of patients with triple (B,C,D) and dual (B,C) hepatic infections. *J Viral Hepat.* 2000; 7: 15-22.
266. Liaw YF, Tsai SL, Chang JJ, Sheen IS, Chien RN, Lin DY, et al. Displacement of hepatitis B virus by hepatitis C virus as the cause of continuing chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1048-1053.
267. Liaw YF: Concurrent hepatitis B and C virus infection: Is hepatitis C virus stronger?. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 597-598.
268. Martín-Carbonero L, Barreiro P, Jiménez-Galán G, García-Berriquete R, Nuñez M, Ríos P, et al. Clearance of hepatitis C virus in HIV-infected patients with multiple chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2007; 14: 392-5.

269. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Banks SM, Hoofnagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 14: 64–67.
270. Fattovich G, Tagger A, Brollo L, Giustina G, Pontisso P, Realdi G, et al. Hepatitis C virus infection in chronic hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis* 1991; 163: 400-402.
271. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998; 28: 27-33.
272. Castro A, Pedreira JD, Rodríguez-Lozano J, Sánchez P, Alonso C, Amigo EJ. Comparative study on the clinical and serological evolution of acute hepatitis B and hepatitis B with delta co-infection. *Med Clin* 1989; 92: 364-367.
273. Hoofnagle JH, De Bisciegle AM. Serologic Diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 73-83.
274. Buti M, Esteban R, Jardi R, Rodríguez-Frías F, Casacuberta J, Esteban JI, et al. Chronic Delta hepatitis. Detection of hepatitis delta virus antigen in serum by immunoblot and correlation with other markers of delta viral replication. *Hepatology* 1989; 10: 907-910.
275. Huang YH, Wu JC, Huo TI, Chang FY, Lee SD. Diagnostic value of anti-hepatitis D virus (HDV) antibodies revisited: a study of total and IgM anti-HDV compared with detection of HDV-ARN by polymerase chain reaction. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 57-61.
276. Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, Watanabe H, Miyagi T, Nakasone H, et al. Quantification of the level of hepatitis delta virus RNA in serum, by real-time polymerase chain reaction- and its possible correlation with the clinical stage of liver disease. *J Infect Dis* 2004; 189: 1151-1157.
277. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha.2b in Chronic hepatitis Delta: relevance of Quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006; 44: 728-735.
278. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006; 44: 713-720.
279. Erhardt A, Gerlich W, Strake G, Wend U, Donner A, Sagir A, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha 2b. *Liver Int* 2006; 26: 805-10.
280. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. 72 week data of the HIDHIT- 1 trial: multicenter randomized study comparing peginterferon alpha-2a plus adefovir vs peginterferon alpha-2a plus placebo vs adefovir in chronic delta hepatitis (abstr). *J Hepatol* 2007; 46: S4.
281. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdogan M, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine plus interferon vs interferon, *J Viral Hepat* 2008; 15: 314-321.



282. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatitis fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1740-9.
283. Madejón A, Gaeta G, Bottecchia M, García-Samaniego J, Romero M, Soriano V. Assessment delta and hepatitis B viremia in patients with chronic hepatitis delta. Influence of HIV infection and antiviral therapy. Program and Abstracts of the 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases; October 31- November 4, 2008. San Francisco, California. Abstract 855.
284. Sheldon J, Ramos B, Toro C, Ríos P, Martínez-Alarcón J, Romero M, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV- coinfecting patients?. *Antivir Ther* 2008; 13: 97-102.
285. Cheruvu S, Marks K, Talal AH. Understanding the pathogenesis and management of hepatitis B/HIV and hepatitis B/hepatitis C virus coinfection. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 917-43.
286. Rautou PE, Asselah T, Saadoun D, Martinot M, Valla D, Marcellin P. Hepatitis C virus eradication followed by HBeAg to anti-HBe seroconversion after pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin treatment in a patient with hepatitis B and C coinfection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1019-22.
287. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003; 37: 568-76.
288. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Tung HD, Chen CH, et al. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 727-32.
289. Chuang WL, Dai CY, Chang WY, Lee LP, Lin ZY, Chen SC, et al. Viral interaction and responses in chronic hepatitis C and B coinfecting patients with interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *Antivir Ther* 2005; 10:125-33.
290. Senturk H, Tahan V, Canbakan B, Uraz S, Ulger Y, Ozaras R, et al. Chronic hepatitis C responds poorly to combination therapy in chronic hepatitis B carriers. *Neth J Med* 2008; 66: 191-5.
291. Marrone A, Zampino R, D'Onofrio M, Ricciotti R, Ruggiero G, Utili R. Combined interferon plus lamivudine treatment in young patients with dual HBV (HBeAg positive) and HCV chronic infection. *J Hepatol* 2004; 41: 1064-5.
292. Yalcin K, Degertekin H, Yildiz F, Kilinc N. A severe hepatitis flare in an HBV-HCV coinfecting patient during combination therapy with alpha-interferon and ribavirin. *J Gastroenterol* 2003; 38: 796-800.
293. Soriano V, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Castellares C, Ruiz-Sancho A, Labarga P, et al. Treatment of chronic hepatitis B or C in HIV-infected patients with dual viral hepatitis. *J Infect Dis* 2007; 195: 1181-3.

294. Taniguchi M, Shakil AO, Vargas HE, Laskus T, Demetris AJ, Gavowski T, et al. Clinical and virologic outcomes of hepatitis B and C viral coinfection after liver transplantation: effect of viral hepatitis D. *Liver Transpl* 2000; 6: 92-96.
295. Moreno A, Quereda C, Bárcena R; Ramón y Cajal-La Paz Liver Transplant Group. Successful pregnancy after orthotopic liver transplantation in a patient with HIV infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2517-8.
296. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9: 82-8.
297. MacDonald DC, Nelson M; Bower M, Powles T. Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1657-63.
298. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
299. Samuel D, Weber R, Stock P, Duclos-Vallée JC, Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation?. *J Hepatol* 2008; 48: 697-707.
300. Merchante N, Jiménez-Sáenz M, Pineda JA. Management of HCV-related end-stage liver disease in HIV-coinfected patients. *AIDS Rev* 2007; 9: 131-9.
301. Miró JM, Agüero F, Laguno M, Tuset M, Cervera C, Moreno A, et al. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther* 2007; 12: 24-35.
302. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido em pacientes infectados por el VIH en España (marzo de 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 353-62.
303. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

**Tabla 1.** Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores séricos para el diagnóstico de fibrosis hepática asociada al VHC en pacientes coinfectados por VIH

<b>Autor, Año</b>	<b>Índice</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>Valor Predictivo Negativo (%)</b>	<b>Valor Predictivo Positivo (%)</b>	<b>AUC (IC 95%)</b>
<b>Fibrosis significativa</b>						
Al-Mohri, 2005 (n=46)	APRI < 0,5 APRI > 1,5	82 52	46 100	50 45	79 100	0,71
Nunes, 2005 (n=40)	APRI 1,23					0,76 (0,60-0,91)
Sterling, 2006 (n=272)	Fib-4 < 1,45 Fib-4 > 3,25	70 22	74 97	90 82	42 65	0,765
Macías, 2006 (N=263)	APRI < 0,5	92	33	75	66	0,79 (0,75-0,84)
	APRI > 1,5	51	91	57	87	
	Forns < 4,2	78	38	56	64	0,77 (0,65-0,83)
	Forns >6,9	43	86	55	94	
Cacoub, 2008 (n=272)	APRI					0,65 (0,59-0,71)
	Forns					0,59 (0,53-0,65)
	Fib-4					0,65 (0,59-0,71)
<b>Cirrosis</b>						
Nunes, 2005 (n=40)	APRI >1,23	85	84			0,76 (0,60-0,91)
Macías, 2006 (n=263)	APRI < 1	78	57	93	24	0,79 (0,71-0,87)
	APRI > 2	53	89	91	46	
Cacoub, 2008 (n=272)	APRI					0,70 (0,64-0,75)
	Forns					0,79 (0,74-0,84)
	Fib-4					0,72 (0,67-0,78)

**Tabla 2** Rendimiento diagnóstico de la elastografía (Fibroscan®) para el diagnóstico de la fibrosis hepática asociada al VHC en pacientes coinfectados por VIH

<b>Autor, (pacientes)</b>	<b>Año</b>	<b>Punto de corte (Kpa)</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>Valor Predictivo Negativo (%)</b>	<b>Valor Predictivo Positivo (%)</b>	<b>AUC (IC 95%)</b>
<b>Cirrosis</b>							
de Lédinghen.		11.8	100	92	100	81	0,97 (0,94-1)
Vergara.	2007	14.6	91	88	94	83	0,95 (0,92-0,99)
<b>Fibrosis significativa</b>							
de Lédinghen.		4.5	93	18			0,72 (0,6-0,84)
Vergara.	2007	7.2	88	66	75	88	0,87 (0,84-0,93)
Macías.	2008	6	69	85	90	58	0,86 (0,78-0,93)

**Tabla 3: Principales contraindicaciones para recibir el tratamiento con peginterferón y ribavirina.**

- Síndrome depresivo no controlado
- Dependencia de alcohol o de otras sustancia de abuso y negativa a entrar en programas de tratamiento sustitutivo o de apoyo
- Trasplante renal, cardíaco o pulmonar
- Enfermedades de etiología autoinmune que puedan exacerbarse con la administración de interferón (como la hepatitis autoinmune)
- Hipertiroidismo no tratado
- Embarazo, lactancia e incapacidad de cumplir con una contracepción adecuada
- Cirrosis hepática descompensada
- Co-morbilidades graves o mal controladas como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Hipersensibilidad conocida a los fármacos que se van a utilizar para tratar la infección crónica por el VHC

## **Tabla 4: Factores asociados con la respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes co-infectados**

### Factores basales

1. Factores relacionados con el virus C
  - Genotipo del VHC
  - Carga viral VHC
2. Factores relacionados con la hepatopatía
  - Grado de fibrosis
  - Esteatosis hepática. Resistencia a la insulina
  - Hepatopatías de otro origen
3. Factores relacionados con el paciente
  - Edad
  - Raza
  - Peso corporal
  - Ingesta de alcohol
4. Factores relacionados con la enfermedad por VIH (¿?)
  - Linfocitos CD4
  - Carga viral VIH
  - TAR

### Factores tras el inicio del tratamiento

1. Respuesta virológica rápida
2. Respuesta virológica precoz

### Adherencia al tratamiento

**Tabla 5:**

**Complicaciones clínicas que indican el trasplante hepático.**

I) En pacientes con ascitis:

Ascitis refractaria al tratamiento habitual

Antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea

Mala nutrición. Hipoalbuminemia (<28 g/L)

Insuficiencia renal funcional

Hiponatremia (<133 mEq/L)

Disminución de excreción urinaria de sodio (<2 mEq/d)

Disminución de aclaramiento renal de agua libre (<6 ml/min)

Hipotensión arterial (Presión arterial media <85 mmHg)

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

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

IV) Síndrome hepatorenal

V) Carcinoma hepatocelular

## Tabla 6:

### Contraindicaciones del transplante hepático

#### 1. Generales

##### Absolutas

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

##### Relativas

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

#### 2. Específicas

##### En pacientes alcohólicos

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

##### En pacientes con infección por VHB

- Datos de replicación viral activa: DNA-VHB detectable

##### Con respecto al VIH

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



**Tabla 7:**

**Criterios de inclusión (lista de trasplante) en relación con la**

**infección VIH:**

Criterios clínicos

- Ausencia de enfermedades definitorias de sida previas (excepto tuberculosis pulmonar y candidiasis esofágica). No neoplasias
- Otras posibles excepciones: Complejo demencia-sida e infecciones oportunistas con profilaxis eficaz y buen pronóstico con tratamiento

Criterios inmunológicos

- Cifra de CD4 superior a 100 células/mm<sup>3</sup>

Criterios virológicos

- RNA-VIH negativo (<50 copias/mL) en tratamiento o con posibilidad de supresión tras el trasplante en casos de intolerancia o toxicidad previa al mismo.

Criterios de inclusión psiquiátricos:

- Valoración psiquiátrica favorable.
- No consumo de alcohol en los últimos 6 meses y de otras drogas en últimos dos años.
- Pueden incluirse pacientes estables en programas de metadona

Criterios sociales:

- Poseer un grado adecuado de estabilidad social y de apoyo familiar.

**(Apéndice 1)**

Sistema de recomendaciones del DHHS (nov 2008) adaptado (cita 303)

Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia para la recomendación
A: Firme B: Moderada C: Opcional	I: uno o más ensayos clínicos randomizados con objetivos clínicos o datos de laboratorio validados  II: uno o más estudios bien diseñados, no randomizados o estudios observacionales de cohortes con objetivos clínicos a largo plazo.  III: Opinión de expertos.

Se subdivide en a y b en función de que los datos disponibles procedan de poblaciones VIH+ o -.