

PRINCIPALES CAUSAS  
POR LO QUE  
PACIENTES  
CO-INFECTADOS  
VIH-VHC NO SON  
ESTUDIADOS

MONOGRAFIA

CATEDRA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
Director Prof. Dr. Eduardo Savio Larriera



NO 5076

Dr. Richard Fornelli  
Diciembre 2009



# Índice

Título y autores.....	1
Resumen.....	3
Introducción.....	4
Objetivos generales y específicos.....	27
Sujetos y método.....	27
Factibilidad y consideraciones éticas.....	29
Resultados .....	30
Tablas y gráficos.....	31
Discusión.....	34
Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	37
Anexos.....	38
Agradecimientos.....	45

## Resumen

Se realizó un estudio en el Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas con el objetivo de evaluar el grado de estudio de hepatopatía de los pacientes coinfectados VIH-VHC. Se investigó en 150 pacientes VIH positivos ingresados al servicio, la coinfección con VHC y de estos últimos se analizó el grado de estudio de su hepatopatía y las causas por la que estos pacientes no son estudiados.

Según nuestros resultados hay poca tendencia por parte de los médicos a estudiar a los coinfectados VIH-VHC en vistas a un eventual tratamiento y mala adherencia de estos pacientes a los controles.

Se deben centrar los esfuerzos en revertir esta situación para identificar a quienes más riesgo tienen de desarrollar hepatopatía y hacer en tiempo la intervención terapéutica correspondiente.

## Introducción

### Virus de la hepatitis C:

El Virus de la hepatitis C (VHC) es el único miembro del género Hepacivirus dentro de la familia Flaviviridae. [1] [2] Es un virus ARN monocatenario con sentido positivo, aproximadamente esférico, envuelto, de unos 50 nm de diámetro. [3] [4]

El ARN contiene un largo marco de lectura abierto, que codifica una poliproteína que se procesa mientras es traducida en al menos a 10 proteínas. Éstas incluyen tres proteínas estructurales: la proteína de la nucleocápsida, la proteína de núcleo, y dos proteínas de envoltura (E1 y E2); dos proteínas que desempeñan papeles poco claros en el ensamblaje de partículas y que no son necesarias para la replicación de ARN viral (p7 y NS2); y cinco proteínas no estructurales que forman el complejo replicasa del ARN viral (NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).

La alta velocidad de recambio de viriones, junto con la ausencia de corrección de errores de la NS5B ARN polimerasa, producen una acumulación relativamente rápida de mutaciones del virus. Generalmente, del plasma e hígado de un individuo infectado se pueden obtener en cualquier momento múltiples variantes del VHC. Como resultado, en cada persona infectada, el VHC existe como cuasiespecies con secuencias genéticas distintas aunque muy relacionadas.

Además de la heterogeneidad existente entre las secuencias de VHC presente en un mismo individuo infectado, también existe una notable heterogeneidad genética y divergencia entre las secuencias de VHC obtenidas de diferentes individuos (variación de cepa y genotipo). La evaluación filogenética de las secuencias de VHC obtenidas en múltiples regiones geográficas indica que existen al menos seis genotipos principales o clades.

Pocos datos pueden confirmar que los genotipos de VHC se diferencien en transmisibilidad, grado de replicación o velocidad de progresión de la hepatopatía resultante. Hay diferencias en la respuesta al tratamiento con interferón. [2] [3]

Dentro de los genotipos individuales, las cepas pueden agruparse en subtipos que generalmente comparten una identidad de secuencias de nucleótidos entre el 75 y el 85% en las regiones núcleo-E1 y NS5B del genoma.

Por el contrario, las variantes de cuasiespecies en un único individuo tienen habitualmente una identidad entre el 91 y el 99% en esas regiones.

## Epidemiología

Se calcula que en total hay más de 170 millones de personas infectadas en el mundo, incluyendo 4 millones de casos en los Estados Unidos. [5]

En los países desarrollados, la frecuencia es generalmente del 1-2% en la población general y menos de 0,5% en los donantes de sangre.

En Uruguay la prevalencia en donantes de Banco de Sangre es menor del 0,5 %.

## Transmisión del virus de la hepatitis C.

### Transmisión Vía parenteral:

- Mediante Agujas contaminadas asociadas al consumo de drogas intravenosas. A nivel mundial entre el 50 y el 90% de los pacientes que reconocen consumir drogas tienen infección por VHC. Generalmente la infección aparece en los primeros meses de consumo por vía parenteral de drogas ilegales. [3] [6]
- Antes de la introducción de las pruebas específicas para la detección de infección por VHC en sangre donada, la causa de cerca el 17% de las hepatitis por VHC en EE.UU. era la transfusión. Actualmente utilizando ELISA de 3ª generación para estudiar VHC en donantes el riesgo de adquirir infección transfusional es de 0,1 a 0,001% por unidad transfundida. En Uruguay en el año 1994 comenzó a ser obligatorio el despistaje en Bancos de Sangre.
- Otra vía de contagio del VHC ha sido la administración de derivados hemáticos contaminados. En el pasado se ha descrito el contagio de pacientes hemofílicos a quien se les administro concentrados de factores de la coagulación contaminados y epidemias relacionadas con la administración intravenosa de inmunoglobulina

contaminada. Actualmente el riesgo de contaminación por estos productos se ha eliminado con la introducción de disolventes detergentes y otros procedimientos para inactivar los virus.

- El trasplante de un órgano procedente de un donante infectado por el VHC puede producir infección en el receptor seronegativo, y en un receptor seropositivo puede conducir a una superinfección con una cepa diferente del virus.
- También puede transmitirse mediante la aplicación de tatuajes, algunos métodos de medicina tradicional como la acupuntura y la aplicación de aros y ganchos en distintas partes del cuerpo.
- El contagio de hepatitis C a trabajadores sanitarios aparece en el 2-8% de los pinchazos accidentales con agujas de pacientes infectados por VHC.

#### Transmisión Sexual:

- Se ha detectado el ARN del VHC en semen y saliva. Los datos disponibles indican que la hepatitis C puede contagiarse a través de las relaciones sexuales, pero es mucho menos frecuente que en el caso de la hepatitis B. No se sabe si la baja frecuencia relativa de la transmisión sexual se debe a la escasez de viriones infectantes en fluidos seminales y vaginales o al número insuficiente de células susceptibles en la mucosa genital.

#### Transmisión Vertical:

- Es poco habitual la transmisión del VHC de madre a hijo. La frecuencia de transmisión perinatal oscila entre el 0 y el 8%. Si bien no se conoce la cronología de la transmisión en algunas ocasiones la misma es intrauterina.
- Si bien se ha detectado ARN del VHC en la leche materna no se recomienda a las madres con hepatitis C la lactancia artificial para evitar la transmisión a sus hijos.

## Historia Natural y Patogenia

El ARN del VHC puede detectarse en plasma unos días después de la infección, con frecuencia de 1 a 4 semanas antes de que aumenten las enzimas hepáticas. La viremia es máxima en las primeras 8-12 semanas de infección, después cae a niveles más bajos y se mantiene. En algunos casos, el ARN del VHC en plasma pasa a ser indetectable en los primeros meses y se mantiene así indefinidamente; en otros casos, la viremia se detecta precozmente de forma irregular y no es evidente un patrón de recuperación o de persistencia durante más de 6 meses. En general la viremia persiste en el 50-80% de las personas infectadas. [3]

La hepatitis aguda por HVC progresa, en la mayoría de los casos, a hepatitis crónica y un porcentaje de ellos puede progresar a cirrosis y presentar complicaciones, como hipertensión portal, insuficiencia hepática y cáncer primario de hígado. Esta evolución y mortalidad asociada es el resultado del desarrollo de una fibrosis progresiva. [7]

La fibrosis hepática es el resultado final de un proceso dinámico, en el que el colágeno y otras proteínas se depositan y extraen de una matriz en el espacio subendotelial entre los hepatocitos y el endotelio sinusoidal. La acumulación de fibrosis hepática aparece en respuesta a todas las formas de lesión hepática. En la hepatitis viral empieza en la zona periportal y se extiende gradualmente a los septos entre las áreas portales y dentro de los lóbulos hacia las venas centrales. Al extenderse la matriz y cambiar su composición, la fisiología hepática normal se altera y la arquitectura del órgano cambia.

La hepatitis aguda habitualmente es asintomática, y la hepatitis grave es de muy rara aparición. El pasaje a la cronicidad se sitúa alrededor del 85% de los casos, siendo menor en las formas sintomáticas, en genotipos 2 ó 3, en mujeres y adultos jóvenes.

La historia natural de la hepatitis crónica por VHC dependerá del grado y velocidad de desarrollo de fibrosis hepática, pudiendo definir tres diferentes poblaciones:

- a) aquellos que rápidamente (menos de 20 años) evolucionan a cirrosis;
- b) los intermedios, que tardan aproximadamente 30 años;
- c) los progresores lentos, que tardan más de 50 años.

Los cofactores que pueden influir en esta diferente progresión de la fibrosis son:

- Edad al momento de la infección: a mayor edad de adquisición, mayor progresión de la fibrosis.
- Sexo: las mujeres presentan 10 veces menor progresión que los varones.

- **Alcohol:** el consumo de alcohol promueve una aceleración de la progresión de la fibrosis con desarrollo de cirrosis. El nivel de ingesta alcohólica diaria para provocar este efecto se sitúa entre 30 y 80 g/día.
- **Índice de masa corporal:** el sobrepeso y la obesidad acompañada de esteatosis hepática se reconoce actualmente como un factor importante en el desarrollo de fibrosis.
- **Insulinorresistencia:** parece tener un papel independiente en el desarrollo de fibrosis, aun en pacientes sin o con obesidad y/o esteatosis hepática.
- **HIV:** se analizara más adelante.

No existe asociación con genotipos VHC no 3, nivel de viremia y modo de transmisión de la infección

A partir de la cirrosis el riesgo a los 5 años de progresión hacia formas descompensadas es del 18%. La emergencia del Hepatocarcinoma se encuentra asociada a la presencia de cirrosis, con una incidencia anual del 2% al 8%.

### **Manifestaciones clínicas de la infección por VHC**

#### **Hepatitis C aguda**

Solamente un 15%-30% de pacientes infectados desarrollan una hepatitis aguda la cual tiene un periodo de incubación entre 5 y 12 semanas con una media de 8 semanas. [6] Puede producir malestar general, náuseas y dolor en hipocondrio derecho, seguidos de coluria e ictericia. Esta infección es indistinguible de otras formas de hepatitis viral aguda.

Pocos días después de la exposición puede detectarse ARN del VHC en sangre, y posteriormente hay un aumento de la concentración sérica de las enzimas hepáticas.

Los síntomas y el aumento de las transaminasas generalmente son menos intensos que en las hepatitis agudas A y B. Aproximadamente un 75% de las hepatitis C agudas son anictéricas y las manifestaciones extrahepáticas no se destacan en la hepatitis C aguda.

### Hepatitis C fulminante.

En occidente la hepatitis C es una causa muy poco frecuente de hepatopatía fulminante.

### Hepatitis C crónica.

Entre el 50 y el 85% de los pacientes con infección aguda por el VHC desarrollaran infección persistente con viremia prolongada. Este virus es una de las causas más frecuentes de hepatopatía crónica en el mundo.

Clínicamente cursa esta etapa en forma asintomática durante años, siendo menos del 20% de los pacientes que referirán periodos oscilantes de malestar general y astenia. [2]

La concentración de enzimas hepáticas fluctúa en el tiempo, mientras que la concentración sérica de ARN del VHC se mantiene casi constante. El grado de inflamación de las muestras de biopsia hepática también varía con el tiempo. Algunos pacientes desarrollan fibrosis, que generalmente empieza en los triángulos portales, aunque pueden tender puentes entre éstos y las venas centrales y a la larga destruir la arquitectura hepática, desarrollando cirrosis. No hay una buena correlación entre la lesión hepática necroinflamatoria, las enzimas hepáticas, la de ARN del VHC y el alcance de la fibrosis.

La anatomía patológica del hígado sigue siendo el mejor indicador del estadio de la enfermedad y puede ser especialmente útil cuando no se sabe la duración de la infección.

### Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular primario generalmente es una complicación tardía de la hepatitis C y habitualmente aparece en pacientes con cirrosis. Pasados 20 a 30 años de infección el riesgo estimado de desarrollar carcinoma hepatocelular es de 1 a 5 %. Establecida la cirrosis, ese riesgo aumenta en 1 a 4% anualmente y aun más en hombres de edad mayor.

Los hallazgos clínicos pueden ser un empeoramiento repentino de los síntomas y signos de cirrosis, acompañado de dolor en hipocondrio derecho.

## Manifestaciones extrahepáticas de la infección por virus de la hepatitis C

La infección por el VHC está relacionada con la crioglobulinemia esencial mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa, porfiria cutánea tarda. La infección por VHC tiene también relación con trastornos linfoproliferativos de linfocitos B.

Con menor frecuencia se ha asociado a úlceras corneales de Moren, Síndrome de Sjögren, liquen plano y fibrosis pulmonar idiopática.

En mujeres la hepatitis crónica C se ha asociado a autoanticuerpos tiroideos, tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo.

### Diagnóstico y seguimiento de la infección por VHC.

#### Detección de anticuerpos anti VHC (ELISA):

Evalúa la respuesta inmunológica humoral del paciente infectado contra proteínas virales del VHC mediante ELISA. Es la primera prueba de laboratorio a solicitar ante la sospecha de infección por VHC y la determinación obligatoria a utilizar para tamizaje en los bancos de sangre.

Detecta anticuerpos de clase IgG, lo que explica la existencia de un periodo ventana serológico, que puede ser de hasta 6 meses.

Un resultado positivo indica el contacto actual o pasado del sistema inmune del paciente con el VHC.

La determinación de anticuerpos de tipo IgM no se utiliza debido a su baja sensibilidad y especificidad.

En pacientes coinfectados con VIH y otras poblaciones inmunosuprimidas puede no detectarse anticuerpos anti VHC aunque exista infección, por bajo recuento de linfocitos CD4+.

## Detección de anticuerpos anti VHC (RIBA-LIA)

Es un ensayo suplementario al de ELISA que permite discriminar antígenos virales específicos, blanco de la respuesta inmunológica detectada en el ELISA. Para ello, los antígenos virales son fijados a un soporte sobre el cual se capturan los anticuerpos del paciente. Dichos antígenos son de origen recombinante en el RIBA (Recombinant Immuno Blotting Assay) o sintético en el LIA (Linear Immuno Blotting Assay). Los antígenos presentes incluyen regiones estructurales y no estructurales.

Su utilidad se restringe a:

- Confirmar un resultado positivo de ELISA de baja relación de positividad.
- Confirmar un resultado positivo de ELISA de baja relación de positividad con viremia no detectable.

Un resultado por RIBA o LIA negativo en paciente con ELISA positivo indicaría un resultado falso positivo de ELISA. Un resultado por RIBA o LIA positivo, con al menos 2 determinaciones de viremia no detectables, sugiere que la infección por VHC fue resuelta.

Resultados indeterminados plantean la necesidad de repetir la detección de viremia y/o la detección de anticuerpos en una nueva muestra a los 30 a 45 días.

## Detección cualitativa de VHC ARN

Consiste en determinar la existencia de ARN del VHC en suero o plasma mediante retrotranscripción de la región 5' no codificante del virus, seguida de una amplificación génica por reacción en cadena de la polimerasa anidada (RT-nested PCR). El ensayo sólo arroja resultados Positivo o no detectable.

Las aplicaciones son:

- Determinar la presencia de viremia en pacientes con anticuerpos anti VHC positivo
- Definición de infección por VHC en hepatitis agudas durante el período ventana.
- Definición de infección por VHC en pacientes inmunosuprimidos anti VHC negativo.

- Investigación de transmisión vertical de VHC en hijos de madres seropositivas.
- Descarte de sangre y hemoderivados con infección por VHC.
- Confirmar replicación viral antes del inicio del tratamiento antiviral.
- Evaluar respuesta virológica al tratamiento antiviral.

#### Determinación del genotipo del VHC

No se ha demostrado que el genotipo es un factor determinante en la historia natural de la enfermedad. Su utilización sólo se aplica a pacientes que recibirán terapia antiviral, ya que es un factor predictivo de respuesta al tratamiento y define la duración del mismo.

Los métodos que pueden utilizarse son: Secuenciación, RFLP (polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción) o LiPA (Linear Inmuno Probe Assay) basados en el análisis de la región 5' no codificante del virus para la definición del genotipo.

Todos los métodos involucran una PCR previa, por lo que sólo puede determinarse en pacientes virémicos.

#### Determinación de carga viral de VHC

Consiste en la cuantificación de la cantidad de virus circulante en sangre del paciente infectado. Sólo son utilizables métodos comerciales validados internacionalmente que expresen sus resultados en UI/ml contra el estándar de la Organización Mundial de la Salud.

No existe evidencia que relacione los valores de viremia con la historia natural de la enfermedad.

Su determinación solo debe realizarse en pacientes que recibirán tratamiento antiviral y se aplica en la determinación basal pretratamiento e intratratamiento, como herramienta de evaluación de respuesta virológica en la semana 12.

## Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce una enfermedad retroviral (SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida) que se caracteriza por una inmunodepresión profunda que conduce al desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas.

El VIH es un virus perteneciente a la familia *Retroviridae*. Dentro de esta se ubica en la subfamilia *lentivirinae*. Se han aislado dos formas genéticamente diferentes: VIH-1 y el VIH-2 pero con antígenos en común. [8] [9]

Es un virión esférico de 100-200 nm de diámetro, contiene una nucleocápside, rodeada de una bicapa lipídica que proviene de la membrana de la célula huésped donde se insertan 80 espículas constituidas cada una por varias moléculas de glicoproteína gp 120 unida a una proteína integral de la membrana, gp 41. Estas dos glicoproteínas son esenciales para que el virus infecte las células.

El núcleo del virus contiene: la proteína de la cápside, p24; la proteína p7/p9 de la nucleocápside; dos copias de ARN; y tres enzimas virales (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa. [10]

El genoma viral está constituido por dos moléculas de ARN de cadena simple de 9400 pares de bases. Los genes estructurales gag, pol y env codifican proteínas precursoras que serán divididas luego por la proteasa en proteínas maduras. También contiene otros genes encargados de la regulación de la síntesis y de la organización de las partículas infecciosas.

## Epidemiología

La infección por VIH se ha convertido en una pandemia que afecta a todos los países del mundo, y es una causa muy importante de morbilidad, especialmente entre adultos jóvenes.

En la actualidad el número de pacientes infectados con VIH se concentra principalmente en los países pobres y se encuentra en aumento, siendo la región más afectada el África subsahariana.

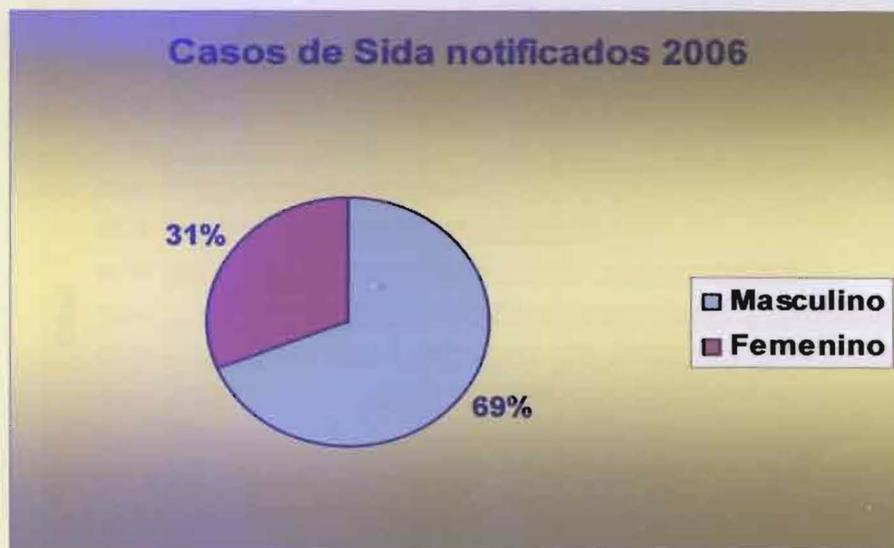
La epidemia de VIH-SIDA en Uruguay es de tipo concentrada, con una prevalencia de VIH inferior al 1% en población general y superior al 5% en poblaciones vulnerables.<sup>[11]</sup>

Las cifras acumuladas notificadas a la Unidad de Vigilancia de Salud Pública (UVISAP) al 30/10/2007, alcanzan un total de 10324 personas con VIH/Sida, 7168 infectados por VIH y 3156 casos de SIDA.

En cuanto a la distribución de casos por sexo, aunque el número de hombres infectados por VIH continúa siendo mayor al de mujeres, desde el año 1991 se observa una clara y rápida tendencia a la feminización de la epidemia, ya que la relación Hombre/Mujer pasa de 8,5/1 en 1991 a 2,5/1 en el 2005.

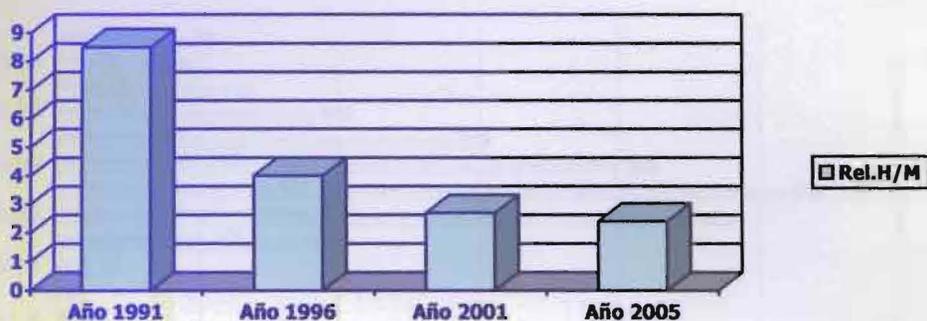
En la población de menos de 25 años la relación Hombre/Mujer es aún más acotada, puesto que en el mismo periodo 53% de ellos eran hombres y 47% mujeres.

#### Distribución de casos de sida notificados en 2006 según sexo de la persona.



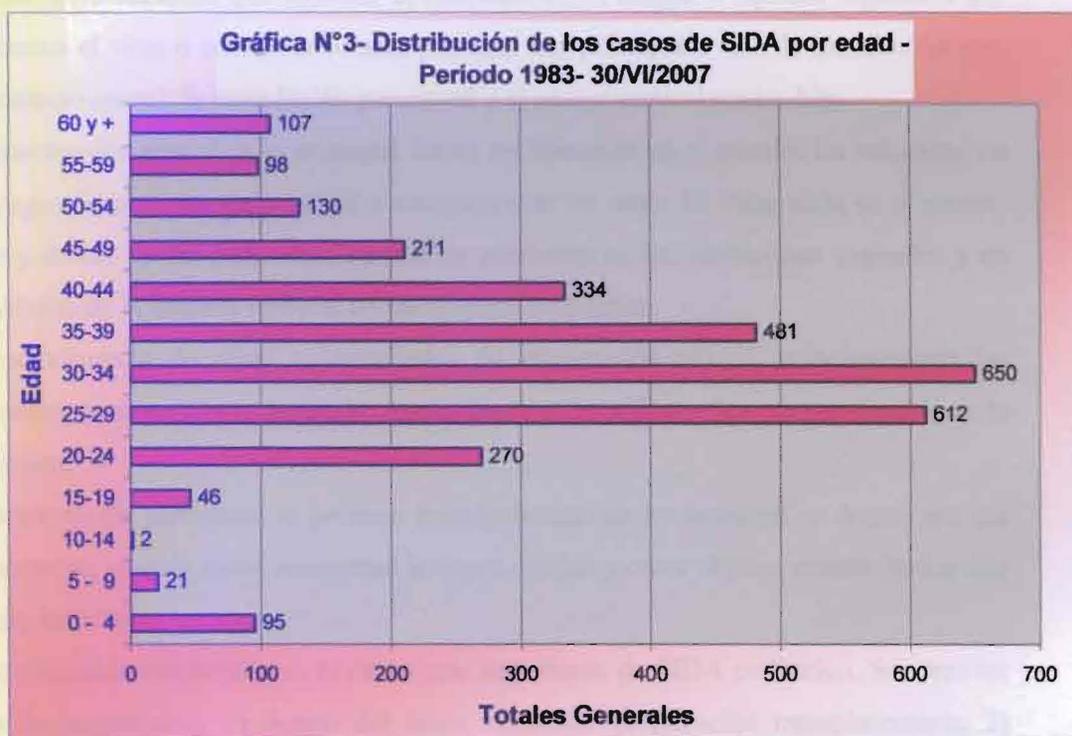
Fuente. Informe Nacional 2008 sobre los Progresos Realizados en la Aplicación de la Asamblea General de las Naciones Unidas Sobre el VIH/SIDA (UNGASS) Uruguay

### Evolución de la distribución de casos de sida según relación Hombre/mujer.

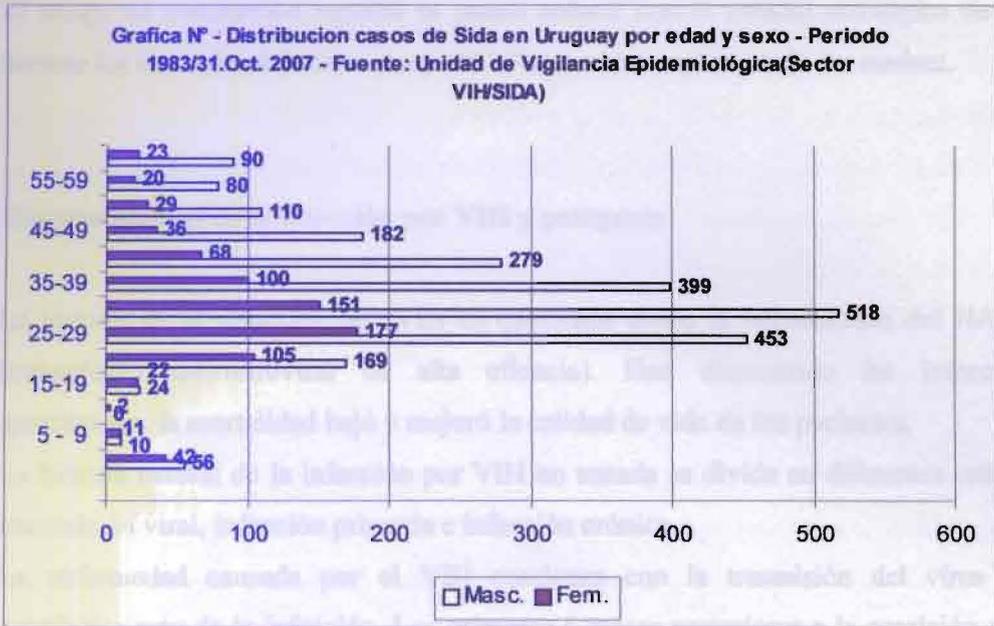


Fuente. Informe Nacional 2008 sobre los Progresos Realizados en la Aplicación de la Asamblea General de las Naciones Unidas Sobre el VIH/SIDA (UNGASS) Uruguay

Los datos del registro de casos de VIH/Sida muestran una incidencia creciente de la epidemia en los grupos más jóvenes como se representa en las siguientes graficas.



Fuente. Informe Nacional 2008 sobre los Progresos Realizados en la Aplicación de la Asamblea General de las Naciones Unidas Sobre el VIH/SIDA (UNGASS) Uruguay



## Transmisión del VIH

Ocurre en situaciones que facilitan el intercambio de sangre o líquidos orgánicos que contienen el virus o células infectadas por este. Las principales vías de transmisión son: el contacto sexual, la inoculación parenteral y el pasaje vertical madre-hijo.

La transmisión sexual es la principal forma de infección en el mundo. La velocidad de propagación por esta vía superior a cualquiera de las otras. El virus viaja en el semen, libre y dentro de los linfocitos; además se encuentra en las secreciones vaginales y en las células de la mucosa cervical de las mujeres infectadas.

La coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual, principalmente las asociadas a ulceraciones genitales como los son la sífilis y los herpes favorecen la infección.

La transmisión parenteral se produce principalmente en los usuarios de drogas por vía intravenosa, cuando estos comparten jeringas, agujas y otros objetos contaminados con sangre infectada.

La transmisión madre-hijo es la causa más importante de SIDA pediátrico. Son tres las vías de transmisión: 1) dentro del útero, mediante propagación transplacentaria, 2) durante el parto a través del canal del parto infectado y 3) después del nacimiento, por ingestión de leche materna.

El riesgo de transmisión vertical se puede reducir con el estudio serológico de VIH durante los controles del embarazo y con el tratamiento oportuno de las madres.

### **Historia natural de la infección por VIH y patogenia**

La historia de la infección por VIH ha cambiado desde la introducción del HAART (tratamiento antirretroviral de alta eficacia). Han disminuido las infecciones oportunistas, la mortalidad bajó y mejoró la calidad de vida de los pacientes.

La historia natural de la infección por VIH no tratada se divide en diferentes estadios: transmisión viral, infección primaria e infección crónica.

La enfermedad causada por el VIH comienza con la transmisión del virus y el establecimiento de la infección. Los primeros 6 meses posteriores a la aparición de los anticuerpos específicos contra el VIH deben considerarse como el período de infección aguda.

El período que transcurre entre la adquisición del virus y la aparición de los anticuerpos específicos se denomina infección primaria o período ventana.

El inicio de este proceso se caracteriza por una enérgica respuesta inmunológica secundaria a una intensa proliferación viral y su momento final se alcanzan cuando los índices de producción y destrucción diaria de partículas virales son aproximadamente iguales, lo que ocurre generalmente entre el 4° y 6° mes desde la inoculación inicial.

La infección primaria tiene importantes implicancias epidemiológicas y de salud pública. Durante la misma los pacientes son altamente infectantes debido a la gran cantidad de virus presentes tanto en sangre como en semen y secreciones vaginales.

Tomando como modelo patogénico la vía sexual, los primeros blancos celulares del VIH son las células de Langerhans, células dendríticas (DC) tisulares de la lámina propia subyacente al epitelio cérvico-vaginal y rectal. Las células de Langerhans son células presentadoras de antígenos que llegan desde el torrente sanguíneo como DC inmaduras, derivadas de monocitos.

Se ha identificado en la superficie de la DC una molécula que puede transportar el VIH unido en su superficie, o puede también internalizarlo por endocitosis, y así protegería al VIH de la acción de proteasas tisulares, hasta por lo menos cuatro días después de la infección inicial.

El virus, transportado por las DC en el torrente linfático, puede detectarse en ganglios ilíacos internos ya 2 días post-inoculación intravaginal. Con la transición a la infección crónica, los ganglios mostrarán el virus unido a la red de células dendríticas foliculares. Entre el 4° o 11° día pos-infección puede cultivarse el VIH de la sangre. En esta etapa hay un rápido aumento de la viremia. Ya desde el primer momento, la principal fuente de virus la constituirán los linfocitos T residentes en tejido linfoide, sobre todo por los CD4+.

### **Presentación clínica.**

Entre el 50 y 90% de los pacientes recientemente infectados presentan un cuadro clínico parecido a una mononucleosis infecciosa, denominado síndrome retroviral agudo. El tiempo que transcurre desde la exposición hasta la aparición clínica del síndrome por lo general es de 14 a 28 días pudiendo llegar hasta 8 semanas. La duración de los signos y síntomas también es variable, prolongándose desde unos pocos días hasta más allá de la décima semana.

Las manifestaciones clínicas son variables e inespecíficas, tanto que el espectro de presentación puede oscilar entre una infección completamente asintomática hasta una enfermedad severa.

Los pacientes pueden presentar cefaleas, dolor retro-ocular, fotofobia y meningismo, en ocasiones como parte de una meningitis aséptica no sospechada.

Otras manifestaciones neurológicas ocurren en una minoría de pacientes y pueden incluir encefalitis, neuropatía periférica y síndrome de Guillain-Barré.

Candidiasis oral y esofágica se han reportado durante la etapa de seroconversión y un amplio rango de otras enfermedades oportunistas de aparición aguda se han descrito en pacientes con infección primaria, entre ellas neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, meningitis por *Cryptococcus neoformans* y enfermedad diseminada por citomegalovirus. La ocurrencia de estas patologías oportunistas está relacionada con el grado de caída inicial de los linfocitos CD4 + que generalmente acompaña a la infección primaria.

**Infección crónica:** De acuerdo al nivel del recuento de CD4, se presentarán diferentes complicaciones relacionadas con el VIH. Con menos de 100 CD4/mm<sup>3</sup> las enfermedades oportunistas más comunes son toxoplasmosis, micobacteriosis atípica, citomegalovirus diseminado, entre otras.

Con menos de 200 CD4/mm<sup>3</sup> se presentan PCP, histoplasmosis diseminada y la tuberculosis que se puede presentar con cualquier nivel de CD4.

Existe una clasificación del CDC donde se categoriza al paciente según su CD4 y su estadio clínico: como asintomático, linfadenopatía generalizada, infección aguda, infección sintomática y enfermedades definidoras de SIDA.

Con la mejoría de la sobrevida de los pacientes, aparecen situaciones clínicas frecuentes, como la presentada con la hepatitis C, las cuales plantean al equipo médico un desafío en su manejo. [12]

## Diagnóstico de la infección por VIH

El diagnóstico de VIH se basa en la detección de anticuerpos específicos con técnicas de tamizaje o screening (ELISA, aglutinación) y de confirmación (Western blot).

Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de equipos de tamizaje de mayor sensibilidad y especificidad, en base a modificaciones en la presentación antigénica y en la posibilidad de detectar IgM e IgG en forma simultánea (ELISA de 3ª generación) o la detección de anticuerpos y antígeno p24 en el mismo ensayo (ELISA de 4ª generación). Estos avances han obligado a interpretar los resultados del Western Blot más cuidadosamente teniendo en cuenta que este último posee menor sensibilidad y no detecta IgM.

El algoritmo de diagnóstico debe realizarse mediante la utilización de técnicas de tamizaje (ELISA, aglutinación) en una etapa primaria. Todo resultado reactivo, inconclusivo o resultados discordantes, debe confirmarse por técnicas suplementarias (Western blot).

Ante la utilización de ELISA de 3ª y 4ª generación con resultados reactivos y frente a un ensayo confirmatorio negativo se recomienda evaluar la posibilidad de una seroconversión temprana mediante el seguimiento a través de muestras posteriores.

El diagnóstico de infección por VIH se obtendrá mediante un resultado positivo por Western blot. Se recomienda adoptar el criterio del CDC/ASTPHLD que establece como resultado positivo la presencia de al menos dos de las siguientes tres bandas: p24, gp41 y gp 160/120.

Aquellos resultados en los cuales la presencia de bandas no completan el criterio de positividad descripto deberán informarse como indeterminados.

Se recomienda el seguimiento de estos pacientes con el fin de descartar una seroconversión, repitiendo el ensayo de confirmación con nuevas muestras.

El empleo de tests rápidos es aconsejable para aquellas situaciones de intervención (exposición accidental, parto de embarazos no controlados). En general estos ensayos tienen una sensibilidad y especificidad comparable con los ELISAS de tercera generación. Dado que su sensibilidad durante la seroconversión es menor, el uso de los tests rápidos no excluye el estudio posterior mediante el algoritmo convencional.

### **Coinfección VIH-VHC**

Las mayores expectativas de vida de los pacientes infectados por el VIH, evidentes desde que se comenzaron a utilizar terapias altamente efectivas contra esta infección, han dejado al descubierto la importancia de las infecciones virales por hepatitis B y C, al convertirse en la actualidad en una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en estos pacientes.<sup>[13]</sup>

### **Epidemiología**

La prevalencia de la infección VHC en pacientes con infección VIH es usualmente muy elevada y relacionada con las vías de transmisión más frecuentes que son compartidas por ambos virus, aunque existen algunas diferencias: mientras que el VHC es más transmisible a través de sangre contaminada (Transfusión, uso de drogas endovenosas y accidente profesional con agujas, entre otros), el VIH la hace más eficientemente por vía sexual y perinatal. La prevalencia de VHC en una población dada en individuos con infección VIH es variable en relación a los distintos grupos de riesgo involucrados: historia pasada o presente de adicción a drogas endovenosas (UDIV), homosexuales o individuos que tienen a la transmisión heterosexual como factor más probable; y oscila entre un 23% y más del 60%, en diversas series publicadas. <sup>[14]</sup>

Un 10% de todos los pacientes infectados con VHC están coinfectados con VIH. Se calcula en 4-5 millones de coinfectados VIH-VHC en el mundo. <sup>[15]</sup>

En Uruguay hay trabajos que mostraron que un 44,2% de los pacientes infectados con VIH también lo estaban para el VHC. [2]

Múltiples estudios han demostrado que en pacientes con infección VIH que tienen al uso de drogas endovenosas como su factor de riesgo para la infección, la mayoría de ellos tienen coinfección con VHC. Además se ha descrito en los pacientes coinfectados VIH-VHC un aumento en los niveles de de VHC ARN con respecto a los pacientes mono infectados, en relación inversa con el descenso en los niveles de CD4. Este incremento en los niveles de viremia del VHC podría tener implicancias epidemiológicas y traducirse en una mayor capacidad de transmisión del virus a través de vías habitualmente poco eficientes, como la vertical o la sexual.

### Historia natural de la hepatitis C en pacientes con VIH

El VIH altera la historia natural de la hepatitis C, incrementando la carga viral del VHC, favoreciendo así su transmisión, y además, pudiendo acelerar la progresión de la fibrosis, incrementando la cirrosis y favoreciendo el desarrollo del hepatocarcinoma.[16]

En las infecciones agudas, la resolución espontánea es menor que en la población VIH negativa, observándose sólo entre un 5 y 10% de los coinfectados y aun en un porcentaje menor en aquellos que cursan con recuento de CD4 bajos.

En las infecciones crónicas la severidad de la fibrosis es inversamente proporcional al recuento de CD4 +. Un recuento de CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>, ingesta alcohólica mayor a 50 g/día y edad de adquisición de la infección (> 25 años) son factores predictivos de una rápida progresión a la cirrosis. [17]

A su vez la presencia del virus de la hepatitis C puede comprometer la evolución de la infección por VIH por varios factores:

1) Así como la infección por el virus del VIH incrementa la carga viral del VHC, a la inversa el estado de activación inmunológica sostenida en la hepatitis crónica por el virus C produciría un aumento en la replicación viral del VIH.

2) La comprobación de la replicación del virus C en macrófagos/monocitos y linfocitos puede desencadenar una interacción entre ambos virus y favorecer una respuesta disminuida a la terapia antiviral.

También existen según algunos estudios fuerte asociación entre la coinfección con el VHC y la aparición de infecciones oportunistas bacterianas y micóticas en los VIH. [18]

## Tratamiento de la Hepatitis C en pacientes coinfectados con VIH

Actualmente sólo una minoría de los pacientes coinfectados VHC-VIH son tratados para su hepatitis, hecho que se da tanto en nuestro país como en el resto del mundo.

### Recomendaciones generales

- Suspender consumo de alcohol

El consumo de alcohol incrementa replicación del VHC, acelera la fibrosis y la progresión de la enfermedad hepática así como disminuye la respuesta y adherencia al tratamiento, especialmente si la ingesta es mayor a 50 g/día.

- Manejo de la adicción a drogas

Actualmente se considera que el consumo activo de drogas no debería ser un criterio de exclusión absoluta de los beneficios de la terapia. Se debería ofrecer terapias de sustitución de drogas y programas de abandono del hábito.

- Vacunación

### Vacuna para la hepatitis A.

Los pacientes con hepatitis crónica por virus C tienen un riesgo incrementado de desarrollar hepatitis fulminante y muerte asociado a superinfección por el virus de la hepatitis A, por lo que se recomienda la vacunación.

El porcentaje de respuesta varía según el nivel de CD4 + al momento de la vacunación, disminuyendo en forma significativa en pacientes con un nivel de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>. En los no respondedores, no es de utilidad el incremento del número de dosis de la vacuna. Estos pacientes deben ser revacunados una vez que se haya logrado el aumento del número de CD4+ como consecuencia de la reconstitución inmune luego del tratamiento antirretroviral.

La vacunación en este grupo de pacientes es segura y no tiene impacto en la progresión de la enfermedad por el VIH. El esquema de vacunación recomendado es de 2 dosis separadas por un intervalo de 6-12 meses. [19]

### Vacuna para la hepatitis B.

El porcentaje de respuesta a la vacunación varía en función del número de CD4 +. Se debe realizar monitoreo periódico del título de anti-HBs, ya que éste es, en general, débil y declina en forma rápida., reapareciendo el riesgo de infección en el caso exposición.

La vacunación para la hepatitis B debe iniciarse con la dosis convencional para pacientes con CD4+>500 células/mm<sup>3</sup>. El esquema es una dosis a tiempo 0 (T0), 1 y 6-12 meses.

En aquellos con CD4+ entre 200 y 500 células/mm<sup>3</sup>, debe iniciarse un esquema intensivo (T0, 1, 2 y entre 6-12 mese) o 6 dosis consecutivas con un mes de diferencia cada una.

Los pacientes con CD4< 200 células/mm<sup>3</sup> deben recibir primero HAART y luego cuando los CD4+ sean >200 células/mm<sup>3</sup> iniciar el esquema de vacunación.

En todos lo pacientes se debe realizar el monitoreo del título de anti-Hbs a las 4 semanas de haber finalizado la vacunación. Los pacientes con respuesta insuficiente (anti-HBs< 10 UI/l) deben recibir dosis adicionales o un nuevo ciclo de vacunación con doble dosis (40ug) según el siguiente esquema: T0, 1, 2 y 6-12 meses.

Asimismo los pacientes que alcanzaron una inmunización exitosa deben ser evaluados al año de la primera dosis con títulos de anti-HBs. [18]

### - Uso de terapia antirretroviral

Iniciar el tratamiento con nevirapina esta asociado con riesgo de toxicidad hepática. Esto es más frecuente en mujeres con altos valores de CD4+. Por lo tanto en coinfectados VIH-VHC la nevirapina debería ser usada con precaución.

Los criterios de inicio de tratamiento antirretroviral siguen las mismas recomendaciones que en los pacientes monoinfectados.

## - Biopsia hepática

La biopsia hepática proporciona información sobre extensión de la fibrosis y de la histología hepática.

## - Tratamiento

La combinación de interferón alfa pegilado (PEG-INF- $\alpha$ ) y ribavirina es el tratamiento de elección para la infección por VHC.

### Objetivos del tratamiento:

El primer objetivo del tratamiento es lograr una respuesta virológica sostenida (RVS) definida esta como la ausencia de ARN-VHC 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento. La RVS se correlaciona con la erradicación viral en la mayoría de los pacientes y disminución del riesgo de progresión de la enfermedad hepática dada por cirrosis y hepatocarcinoma.

### Cuando se debe iniciar el tratamiento para el VHC:

**Hepatitis C aguda** – El tratamiento de la hepatitis C aguda reduce el riesgo de pasaje a cronicidad. Los pacientes con hepatitis C que no erradican espontáneamente el ARN-VHC sérico a la 12 semanas de iniciada las manifestaciones clínicas o los hallazgos de laboratorio, deben recibir tratamiento. El tratamiento con PEG-INF es recomendado durante 6 meses en pacientes monoinfectados con VHC. Los datos en coinfectados son limitados y el uso de monoterapia o la combinación están en discusión.

**Hepatitis crónica C** – Si la hepatitis crónica C es detectada tempranamente en el curso de la infección por VIH, antes del inicio del HAART, esta se debería tratar antes. Sin embargo en caso de inmunodepresión severa con CD4 < de 200 células/mm<sup>3</sup> se deberá comenzar el HAART previo al tratamiento del virus C.

### Candidatos para tratamiento:

Existen varios parámetros que de estar presentes pueden predecir que se obtendrá una RVS que son:

- Pacientes infectados con genotipos 2 y 3.
- Bajos niveles de carga viral de VHC (<800.000 UI/ml).
- Ausencia de cirrosis.
- Edad menor de 40 años.
- Altos niveles de enzimas hepáticas.

Bajos niveles de CD4 pueden reducir las posibilidades de obtener RVS.

Se recomienda tratar sin biopsia hepática pacientes infectados con genotipos 2 o 3, y pacientes infectados con genotipo 1 si carga viral es baja.

### Opciones terapéuticas:

La dosis de PEG-INF 2<sup>a</sup> es de 180 ug una vez por semana y para el PEG-IFN 2b es de 1,5 ug/Kg de peso una vez por semana.

Se recomienda una dosis de ribavirina de 1000-1200 mg/día en caso de genotipo 1 o 4 y para todos los otros pacientes 800 mg una vez al día.

Independientemente del genotipo la duración del tratamiento en pacientes co-infectados debe ser de 48 semanas. [15]

Existen trabajos que apoyan el tratamiento durante 12 semanas con PEG-IFN alfa 2b y ribavirina en caso de tratarse de genotipo 2 o 3 pero tenían como criterio de exclusión los pacientes VIH positivos. [20][21]

### Respuesta al tratamiento:

Si el paciente a la semana 12 de tratamiento no presenta una respuesta virológica temprana (descenso en 2 log<sub>10</sub> en la carga viral), el tratamiento debe ser suspendido dado que tiene un valor predictivo negativo de alcanzar una RVS del 99-100%.

En pacientes que logran una reducción de 2 log<sub>10</sub> en la carga viral a la semana 12 de tratamiento, el mismo debe continuar.

En pacientes mono infectados se recomienda determinación cualitativa de carga viral a la semana 24 y de permanecer positiva se suspende el tratamiento dado que tiene un valor predictivo negativo de alcanzar una RVS del 100%. Similar conducta se adopta en pacientes coinfectados VIH-VHC.

De no resultar exitoso el tratamiento puede deberse a que el paciente sea un no respondedor o presente una recaída.

En el caso de no respondedor es aquel paciente que no logra disminuir la carga viral 2 log<sub>10</sub> con respecto a la basal a la semana 12 de tratamiento, o que permanece positivo el ARN-VHC a las 48 semanas de tratamiento.

La decisión de retratar pacientes debería considerarse basándose en el tipo de respuesta y tolerancia al tratamiento previo, la extensión del daño hepático y el genotipo viral. [15]

#### Principales efectos adversos:

El tratamiento con PEG-INF más ribavirina puede exponer a los siguientes efectos adversos que se deberán tratar.

- Síndrome de influenza-like para el que se utilizara paracetamol.
- Anemia que puede requerir el uso de eritropoyetina.
- Neutropenia en la que puede ser útil los factores de crecimiento.
- Depresión.
- Hipotiroidismo.
- Hipertiroidismo

En nuestro país el tratamiento de la hepatitis C se encuentra bajo cobertura de Fondo Nacional de Recursos el cual presenta un protocolo de tratamiento, con criterios de inclusión, exclusión y criterios para ser discutidos en forma individualizada por la comisión técnica entre los que se encuentra la coinfección con el VIH. ANEXO 1

## TRABAJO DE CAMPO

En función de lo analizado se realizó un trabajo con el objetivo de analizar el grado de estudio de hepatopatía de los pacientes coinfectados VIH-VHC.

Los objetivos específicos fueron:

- 1- Determinar porcentaje de coinfección con VHC en pacientes VIH.
- 2- Determinar características de la población coinfectada en cuanto a sexo, edad, adicción a drogas intravenosas, años de evolución del VIH y de VHC, nivel de CD4, presencia HAART.
- 3- Establecer las causas por lo que pacientes coinfectados VIH-VHC no son estudiados.
- 4- De los pacientes estudiados determinar características de su VHC y en caso de no haber completado estudios para el tratamiento determinar la causa.
- 5- Determinar finalmente cuantos pacientes fueron tratados para su VHC.

### Sujetos y método:

#### **Tipo de estudio:**

Realizamos un estudio descriptivo prospectivo.

#### **Muestra:**

Se tomó una muestra por conveniencia de los pacientes VIH positivos ingresados en el servicio de enfermedades infectocontagiosas en el periodo comprendido entre el mes de abril a diciembre del año 2007.

#### **Criterios de inclusión:**

- Todos los pacientes VIH positivos que ingresaban al servicio de internación desde el 01 de abril del 2007 al 31 de diciembre del mismo año.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes VIH negativos.

**Área de estudio:**

El servicio de enfermedades infectocontagiosas es el centro de referencia de pacientes VIH positivos del Uruguay y pertenece al sector público de la salud.

Cuenta con un área de internación que al momento del estudio tenía capacidad para 14 pacientes internados en forma simultánea.

**DEFINICIÓN Y MEDICIÓN DE LAS VARIABLES****PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS****Variables Sociodemográficas:**

Edad y género.

**Variables Biomédicas:**

- En cuanto a la enfermedad VIH las variables que se utilizaron fueron, años de evolución, niveles de CD4 y de carga viral, si se encontraba en tratamiento antirretroviral al ingreso, así como tratamientos previos y si presentó toxicidad por el mismo.
- Uso de drogas.
- Hepatitis C, años de evolución de la misma, si presentaba PCR para el VHC, genotipo y carga viral, biopsia hepática y su resultado según índice de fibrosis de Knodell.
- Se valoró la presencia de enfermedad hepática mediante la constatación de hepatopatía crónica y hepatocarcinoma.

- Estudio de su VHC, causas por la que no fueron estudiados, evaluación pretratamiento y causa por la que luego de evaluado no se trato fueron variables también extraídas de las historias clínicas de los pacientes ingresados.
- En caso de pacientes que recibieran tratamiento las variables utilizadas fueron, Biopsia hepática de control, respuesta virológica sostenida, si el tratamiento fue completo, duración del mismo y reacciones adversas.

## PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

La fuente de datos fue tanto secundaria representada por la historia clínica dado que se hizo un relevamiento de las mismas para obtener las distinta variables como primaria a través de preguntas sobre uso de drogas actuales en caso de que no estuviera consignado en la historia clínica.

Se adjunta formulario de recolección de datos. ANEXO 2

## FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

Pensamos que no existen inconvenientes legales para la realización del estudio. Se solicitó autorización y la colaboración a los médicos encargados del servicio. También se aseguro en todo momento la confidencialidad de los datos recabados y el anonimato de los pacientes. El formulario es de sencilla ejecución y se hizo los mayores esfuerzos para no interferir con el buen funcionamiento del servicio ni afectar la calidad asistencial.

## RESULTADOS

La muestra resulto de 150 pacientes.

Las características generales se muestra en la tabla 1, de la que destacamos: los pacientes co-infectados con VHC fueron 34 (22,6%), entre los que predominaba el sexo masculino, con una edad promedio de  $37,64 \pm 6,79$  años.

Se encontró que  $n=27$  (79,4%) eran usuarios de drogas intravenosas.

En cuanto a la infección por VIH la evolución promedio en años de la misma fue  $8,5 \pm 4,6$  años, con CD4 promedio de  $242 \pm 225$  y diez pacientes (29,4%) estaban bajo HAART.

La evolución promedio de su VHC fue de  $4,9 \pm 3,9$  años.

De los 34 pacientes coinfectados no se habían estudiado 23 ( $n=2$  por patología psiquiátrica,  $n=11$  porque no asistían o tenían malos controles programados en consulta externa y en  $n=10$  no había registrada una explicación por parte del médico. Figura 1 y 2.

Los restantes 11 se habían estudiado con PCR, genotipo y carga viral.

El genotipo VHC más frecuente fue el 1 ( $n=6$ ). La carga viral promedio fue  $1.129.822 \pm 1.020.842$ .

No se completo valoración para eventual tratamiento en  $n=6$  (sin explicación,  $n=3$ , por hepatopatía descompensada,  $n=3$ ).

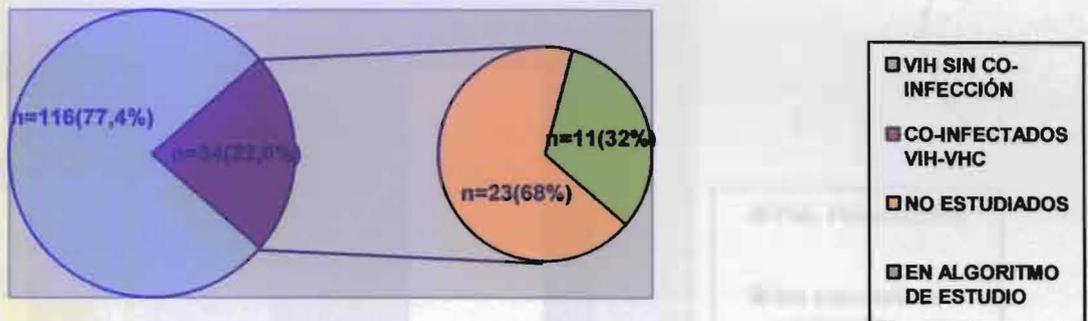
En 2 se solicitó punción biopsia hepática, y 3 casos estaban en estudio al momento de cierre del estudio.

Finalmente no se indicó tratamiento a ningún paciente.

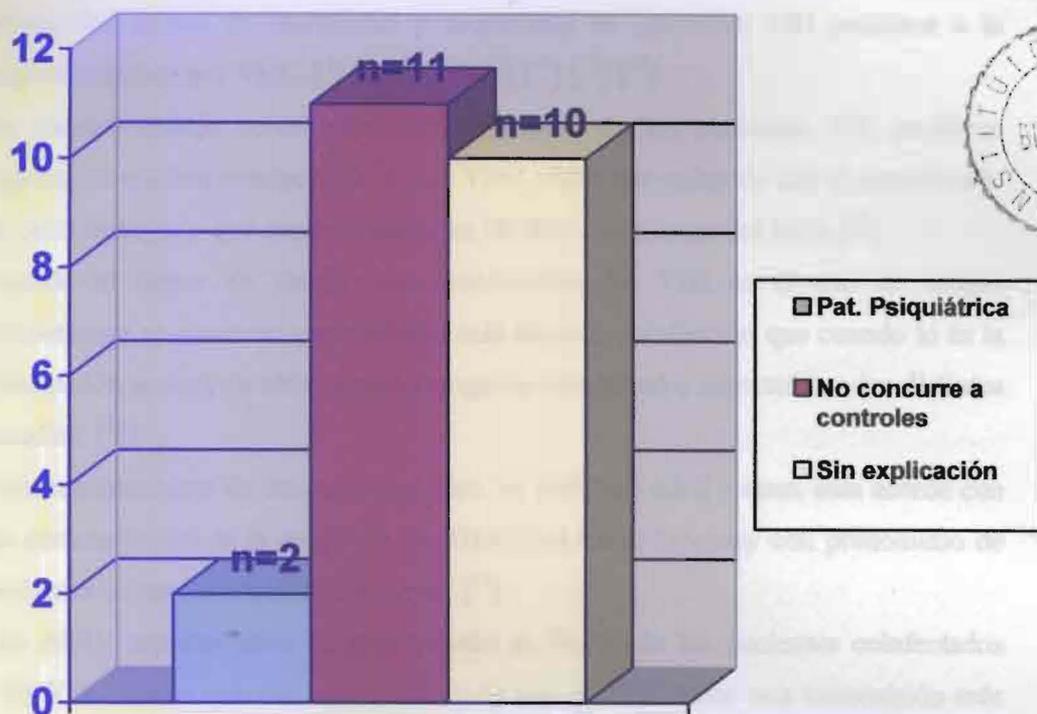
**Tabla 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES COINFECTADOS VIH VHC.**

Variables	
Género masculino, n (%)	23 (67,6)
Edad, media	37,67 (6,79)
ADIV, n (%)	27 (79,4)
HAART, n (%)	10 (29,4)
Evolución VIH, años(SD)	8,5 (4,6)
Evolución VHC, años (SD)	4,9 (3,9)
Genotipo 1, n	6
Carga viral VHC, media (SD)	1.129.822 (1.010.842)

**Figura 1. PORCENTAJE DE PACIENTES CO-INFECTADOS VIH-VHC Y EN ALGORITMO DE ESTUDIO**



**Figura 2. CAUSAS POR LA QUE PACIENTES CO-INFECTADOS VIH-VHC NO SON ESTUDIADOS**



La distribución de los genotipos de los pacientes estudiados se muestra en la tabla 2. Se observó que el genotipo más frecuente fue el 1 (6 casos) y dentro de este el 1a y el 1b.

La distribución en cuanto a genotipo mostraron Colinas R y colaboradores<sup>(27)</sup> en el estudio que quienes analizaron tanto pacientes mono infectados o no co infectados con VIH.

En la República Argentina se encontró una distribución similar de genotipos con un franco predominio del genotipo 1, seguido del genotipo 3 como lo observara Quarleri J. y colaboradores<sup>(28)</sup> en su trabajo que incluye solo pacientes co infectados VIH-VHC.

## DISCUSIÓN

Múltiples publicaciones nacionales e internacionales destacan como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes VIH positivos a la hepatitis crónica por VHC. [2] [3] [9] [13] [15] [16] [17] [18].

En nuestro trabajo se encontró que el 22,6% de los pacientes VIH positivos ingresados estaban coinfectados con el VHC, valor que coincide con el mencionado en otros trabajos y que puede ir desde un 10-20% hasta cerca del 80%. [22]

Cuando el factor de riesgo para transmisión del VIH es el uso de drogas intravenosas se observan prevalencias más altas de coinfección que cuando lo es la transmisión sexual, de ahí el amplio rango de coinfectados detectado en los distintos estudios. [23]

El comportamiento de los pacientes para las variables edad y sexo, esta acorde con las características de la epidemia de VIH/SIDA en el Uruguay con predominio de pacientes de sexo masculino y jóvenes. [11]

Los ADIV representaron en este estudio el 79,4% de los pacientes coinfectados VIH-VHC hecho que era de esperar dado que el VHC tiene una transmisión más eficiente a través de sangre contaminada.

La distribución de los genotipos en esta muestra coincide con la demostrada en otros trabajos tanto nacionales como regionales.

Se encontró que el genotipo más frecuente fue el 1 (6 casos) y dentro de este el 1a seguidos del genotipo 3a.

Similar distribución en cuanto a genotipo encontraron Colina R y colaboradores [24] en nuestro país quienes analizaron tanto pacientes mono infectados como coinfectados con VIH.

También en la República Argentina se encontró una distribución similar de genotipos con un franco predominio del genotipo 1 seguido del genotipo 3 como lo demuestra Quarleri J. y colaboradores [25] en su trabajo que incluyó solo pacientes coinfectados VIH-VHC.

De los 34 pacientes coinfectados la mayoría (23 pacientes) no fueron estudiados en cuanto a su hepatopatía por VHC y ninguno se llegó a tratar. Este hecho que se detecta en este trabajo se repite en la mayoría de los países del mundo y ya se hacía referencia en el año 2005 en la conferencia del primer consenso Europeo sobre el tratamiento de la hepatitis crónica B y C en pacientes coinfectados con VIH. [16]

Falta de adherencia de los pacientes a los controles, patología psiquiátrica figuran como motivo por lo que los mismos no son estudiados así como otro importante grupo en el que no existe una explicación por parte del médico del porque no es estudiado el paciente.

Fue evidente el escaso número de pacientes estudiados y dentro de estos menor aún el porcentaje que seguían en estudio al momento del cierre del trabajo y con posibilidades de un eventual tratamiento.

Si tomamos como referencia algunas publicaciones que señalan que aproximadamente un 30% de los pacientes coinfectados podrán recibir tratamiento con PEG IFN-RBV [26], el presente trabajo evidencia una problemática no exenta de repercusión negativa para los pacientes coinfectados como lo es la poca tendencia a estudiar a este grupo de pacientes y por ende el poder llegar a la aplicación de un tratamiento para su VHC.

## CONCLUSIONES

Hay poca tendencia por parte de los médicos a estudiar a los coinfectados VIH-VHC en vistas a un eventual tratamiento y mala adherencia de estos pacientes a los controles programados en policlínica.

En la mayoría de los casos el motivo de no estudiar a los pacientes se debe a lo no concurrencia de los mismos a los controles.

También se identifica un grupo importante de pacientes que no son estudiados y no queda registrada una explicación por parte del médico tratante.

Se debe revertir esta situación para identificar a quienes más riesgo tienen de desarrollar hepatopatía y hacer en tiempo la intervención terapéutica correspondiente.

El esfuerzo debe ser efectuado en conjunto por un equipo multidisciplinario e involucrar a Infectólogos, Hepatólogos, Psiquiatras, Nutricionistas y Asistentes sociales

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> González J, Fay F. Virus HCV Aspectos virológicos y diagnóstico de laboratorio. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2006; 36: 18-20.
- <sup>2</sup> Savio E. Infección por virus de la hepatitis C. En: *Actualizaciones en Infectología*. Arena 2004, 133-138.
- <sup>3</sup> David L. Thomas, Stuart C. Ray, Stanley M. Lemon. Hepatitis C. En: *Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica* (sexta edición). Churchill Livingstone 2006, 1950-1981.
- <sup>4</sup> Cordeiro N, Taroco R, Chiparelli H. Virus de las hepatitis. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Oficina del Libro FEFMUR 2004, 469-505.
- <sup>5</sup> Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. 1999; 341:556-562.
- <sup>6</sup> Michael P. Busch and Kimberly A. Acute- Phase Hepatitis C Virus infection: Implications for Reserch, Diagnosis, and Treatment. *CID* 2005; 40:959-961.
- <sup>7</sup> Fainboim H, Galdame O, Jmelnitzky A. Historia natural de la hepatitis C en pacientes mono infectados y en coinfectados HIV-HCV. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2006; 36:29-31.
- <sup>8</sup> Cordeiro N, Taroco R. Retrovirus y VIH. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Oficina del Libro FEFMUR 2004, 441-468.
- <sup>9</sup> Facal J. VIH: aspectos fisiopatológicos. En: *Actualizaciones en Infectología*. Arena 2004, 161-169.
- <sup>10</sup> Cleghorn F, Reitz M, Popovic M, Gallo R. Virus de la inmunodeficiencia humana. En: *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica* (sexta edición). Churchill Livingstone 2006, 2119-2133.
- <sup>11</sup> Informe Nacional 2008 sobre los procesos realizados en la aplicación de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (UNGASS) URUGUAY. Ministerio de Salud Pública.
- <sup>12</sup> Cassetti I, David D, Lupo S. Historia natural de la infección por HIV. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2006; 36: 26-28.
- <sup>13</sup> Soza A. Coinfección de hepatitis por virus B y C con VIH. *Gastr. Latinoam.* 2006; Vol 17, Nº 2: 285-289.
- <sup>14</sup> Fassio E, Bendezú K, Quarleri J. Epidemiología de la coinfección HIV-VHC. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2006; 15-17.
- <sup>15</sup> Pol S. and Soriano V. Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *CID* 2008; 47: 94-101.
- <sup>16</sup> Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the tretment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42:615-24.
- <sup>17</sup> Behamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progresión in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecteds patients. *The Multivc Group. Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.
- <sup>18</sup> D'Arminio A, Cozzi-Lepri, Castagna A. Risk of Developing Specific AIDS-Defining Illnesses in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C Virus With or Without Liver Cirrhosis. *CID* 2009; 49:612-22.
- <sup>19</sup> Estepo C, Colombato L, Guerrina C. Profilaxis de las hepatitis virales en pacientes coinfectados HIV-HCV. *Acta Gastroenterológica Laninoamericana* 2006; 36: 46-47.
- <sup>20</sup> Mangia A, Ricci G, Annese M, et al. Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352:2609-17.
- <sup>21</sup> Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, et al. Hepatitis C. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy* 2008; 38: 137.
- <sup>22</sup> Anderson K, Guest J, Rimland D. Hepatitis C Virus Coinfection Increases Mortality in HIV-Infected Patients in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. *CID* 2004; 39: 1507-13.
- <sup>23</sup> Shire N and Sherman E. Clinical Trials of Treatment for Hepatitis C Virus Infection un HIV-Infected Patients: Past, Present, and Future. *CID* 2005; 41: S63-8.
- <sup>24</sup> Colina R, Mogdasy M, Cristina J, Uriarte M. Caracterización molecular del virus de la hepatitis C en Montevideo-Uruguay. *Rev Med Uruguay* 2002; 18: 76-82.
- <sup>25</sup> Quarleri J, Bolcic F, Bouzas M, et al. HCV genotype distribution among HIV co-infected individuals in Argentina: Relationship with host and viral factors. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37: 73-83.
- <sup>26</sup> Findor J, Bessone F, Corti M. Selección de pacientes coinfectados para el tratamiento de la hepatitis C. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 2006; 36: 48-50.

## ANEXO I

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CON INTERFERON PEGYLADO MÁS RIBAVIRINA

### Cobertura del Fondo Nacional de Recursos

#### A - Protocolo de tratamiento

##### Tipo de tratamiento

**Interferón Pegylado:** 180 µg por semana (máximo) + **Ribavirina** 800-1200 mg/día.

##### Duración de tratamiento:

- Si es **genotipo no 1:** duración del tratamiento 6 meses.
- Si el **genotipo es 1:** duración de tratamiento 1 año.

Dependiendo de los resultados de carga viral a los 3 meses, se podrá determinar la exclusión de un paciente del programa de tratamiento.

Se deberá ir cumpliendo con el envío de formularios de inicio de tratamiento, seguimiento y finalización de tratamiento.

Otras situaciones hepatológicas y no hepatológicas **no están contempladas dentro de las indicaciones que cubrirá el Fondo Nacional de Recursos.**

#### B - Indicaciones con cobertura del Fondo Nacional de Recursos:

El FNR cubrirá el tratamiento de la infección por el Virus de la Hepatitis C exclusivamente para las indicaciones que se detallan a continuación:

##### Criterios de Inclusión:

- Hepatitis Crónica C con viremia positiva y con una biopsia hepática realizada dentro de los últimos 6 meses, que muestre un grado de fibrosis según el Índice de Knodell de 2 o más.
- Edad entre 18 y 60 años.

##### Criterios de exclusión:

- Pacientes con hepatopatía descompensada o hepatocarcinoma.
- Pacientes con droga-dependencia o alcoholismo activo (ingesta de más de 50 g/día de alcohol en los últimos 6 meses)
- Enfermedades psiquiátricas severas.
- Pacientes con trasplante de órganos a excepción de hígado o médula ósea.
- Individuos portadores de situaciones co-mórbidas severas: EPOC, cardiopatías, neoplasias, enfermedades autoinmunes sistémicas no vinculables al virus C. Como excepción planteamos los pacientes con insuficiencia renal crónica en lista de espera de trasplante renal.
- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida previa por otras situaciones comórbidas.
- Embarazo o falta de anticoncepción segura.
- Falta de evaluación psicológica o evaluación negativa previa al tratamiento acerca de posibilidades de adherencia al tratamiento y/o adicciones actuales.

##### Criterios para ser discutidos en forma individualizada por la Comisión Técnica:

- Falta de tratamientos anteriores (no respondedores y recaídas), tanto con interferon solo, como con la asociación de interferon ribavirina o peginterferon solo.
- Hepatitis Aguda C dentro de los 4 meses de iniciada la enfermedad.
- Glomerulonefritis membrano proliferativa con biopsia compatible con GNMP por el virus de la Hepatitis C.
- Edades de 13 a 18 años o pacientes mayores a 60 años con muy rápida progresión a la fibrosis.
- Coinfecciones con virus de la hepatitis VHB o VIH.
- En base a la bibliografía existente de que el sobrepeso acelera la velocidad de

progresión de la fibrosis hepática en los pacientes portadores de VHC, y que existiría un menor índice de respuesta de los pacientes con altos índices de masa corporal, los pacientes con un índice de masa corporal mayor a 25 Kg/m<sup>2</sup> deberán ingresar a un programa previo de descenso de peso, y serán considerados en forma individualizada.

• Pacientes en lista de espera de trasplante hepático.

## **C - Autorización de tratamientos:**

En todos los pacientes se tomará en cuenta, además de la infección por el Virus de la Hepatitis C, una valoración en forma integral que incluya: edad, calidad de vida, comorbilidades y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable con posibilidades ciertas de rehabilitación.

A todos los pacientes candidatos a tratamiento, que no presenten serología positiva para los virus de la Hepatitis A (VHA IgG ) y/o B (VHB anticuerpo anticore o anticuerpo de superficie positivo), se les deberán implementar los respectivos esquemas de vacunación.

**Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento con Interferón Pegylado más Ribavirina deberán ser resueltas por la Institución en la cual se asista el paciente (Institución de origen).**

### **1 - Evaluación técnica de las solicitudes**

La autorización de tratamientos por parte del Fondo Nacional de Recursos se hará en base a una evaluación de las solicitudes por un Ateneo Médico constituido con tal fin, que mantendrá reuniones periódicas, en las cuales se realizará el análisis de cada una de las solicitudes de tratamiento recibidas y el monitoreo de los tratamientos iniciados.

Para la solicitud de tratamiento se requiere el envío de la documentación que se especifica más adelante.

### **2 - Requisitos del trámite de autorización**

#### ***\_ Envío de la solicitud***

Las solicitudes de tratamiento con Interferón Pegylado más Ribavirina serán enviadas al Fondo Nacional de Recursos, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

#### ***\_ Indicación***

La indicación del tratamiento constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente y en consecuencia es de responsabilidad directa del Médico Hepatólogo, Gastroenterólogo o Infectólogo tratante de la institución de origen del paciente. En consecuencia el formulario de solicitud debe venir firmado por el Médico tratante, identificado con su número de caja profesional.

#### ***\_ Documentación necesaria***

La documentación a enviar al FNR incluye:

- \_ Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente**
- \_ Fotocopia del Carné de Asistencia si se trata de un beneficiario de ASSE -MSP.**
- \_ Hoja de Identificación del paciente**

La Hoja de Identificación es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente, el tipo de cobertura, el tratamiento solicitado; el Médico Hepatólogo, Gastroenterólogo o Infectólogo responsable de dicho tratamiento y el aval de la Institución de origen (Director, Director Médico, Director Técnico, etc.).

Deberá incluir de manera visible uno o más números telefónicos en los cuales el paciente o su familia inmediata puedan ser ubicados.

**\_ Hoja de consentimiento informado**

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del acto médico. Este consentimiento será recabado por el Médico Hepatólogo, Gastroenterólogo o Infectólogo responsable en un modelo de consentimiento aportado por el FNR.

Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente.

Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores.

**\_ Formulario de Solicitud de Tratamiento con Interferon pegylado más ribavirina**

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. El mismo es una hoja preimpresa cuyo modelo es aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado.

El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes.

Cualquier omisión en su llenado será causal de devolución de la solicitud.

**\_ Historia Clínica**

La misma debe ser completa, claramente legible y en la misma deben establecerse todos aquellos aspectos que hacen a la anamnesis y examen físico, destacando los principales hechos clínicos y su evolución. De tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente expuestos los motivos de la indicación.

El envío de esta Historia Clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

### 3 - Paraclínica necesaria para la autorización

Los informes de la paraclínica deben ser recientes a efectos de que puedan ser evaluados correctamente con la situación del paciente al momento de la autorización.

Quedará a criterio de los técnicos del Fondo según el estudio de cada situación clínica planteada la necesidad de actualizarla y/o solicitar estudios adicionales.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR a través del equipo técnico podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con su institución de origen.

**Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios dentro de los 3 meses previos a la solicitud:**

- Hemograma completo con clasificación.
- Funcional y enzimograma hepático.
  - Bilirrubinas: total, directa e indirecta.
  - Transaminasas: GOT y GPT
  - GGT
  - Fosfatasa alcalina
- LDH.
- Tiempo de Protrombina
- Funcionalidad renal.
  - Creatininemia y Azoemia
- Glicemia.
- Proteínograma electroforético
- Lipidograma

- Anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y LKM
  - Índice de saturación de transferrina y ferritina
  - Cupruria y ceruloplasmina
  - Dosificación de alfa 1 antitripsina sérica
  - PCR ARN del Virus de la hepatitis C (VHC)
  - HBsAg y HBcAc. De ser positivos se debe contar con Antígeno e del VHB y Anticuerpo e, así como PCR de Virus B.
  - VIH
  - TSH
  - Radiografía de tórax
  - Ecografía abdominal con medida de diámetro portal y dimensiones esplénicas
  - Examen de orina
  - Genotipificación y carga viral del VHC
  - Biopsia Hepática con por lo menos 10 espacios porta (biopsia significativa) dentro de los 6 meses previos al ingreso de la solicitud de tratamiento.
  - De presentar Fibrosis grado 5 ó 6 del Índice de Knodell debemos contar con Endoscopia digestiva alta con evaluación de la presencia o no de elementos de Hipertensión portal (Várices esofagogástricas o gastropatía de la hipertensión portal)
- En la Historia Clínica deben constar los resultados de los mismos.**

## **D – Seguimiento y control de tratamientos autorizados:**

1. Una vez autorizado el tratamiento con Interferon Pegylado más Ribavirina en las condiciones establecidas, el Fondo Nacional de Recursos emitirá autorización a la Institución de origen del paciente; procediéndose a la entrega de la dosis de tratamiento autorizada para cada paciente, para un mes, a través de los mecanismos que considere pertinentes.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la Institución de origen del paciente deberá hacer llegar al Fondo Nacional de Recursos, la solicitud de dosis para el próximo mes, en formulario diseñado para este propósito, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente en caso de que ellas existan, así como eventos que lleven a la discontinuación del tratamiento.
3. El seguimiento de los tratamientos autorizados, se realizará a través de controles periódicos que deberán ser enviados al Fondo Nacional de Recursos con una periodicidad que se detalla, que deberá documentarse con la siguiente evaluación paraclínica:
  - Hemograma en la primera semana, segunda semana y luego en forma mensual.
  - Hepatograma (que incluye funcional y enzimograma hepático mas tiempo de protrombina, albúmina y colesterol total) en forma mensual. En la segunda semana debe contarse con un perfil de transaminasas.
  - Carga viral del VHC a los tres meses de iniciado el tratamiento si el paciente presenta un Genotipo I
  - PCR ARN de VHC a los 6 meses de finalizado el mismo.
4. El Fondo Nacional de Recursos, realizará el seguimiento de los tratamientos financiados durante el cual se evaluará la respuesta obtenida; para ello se tendrán en cuenta las siguientes definiciones o conceptos.
  - Respuesta viral: negativización del PCR del VHC.
  - Respuesta temprana: en aquellos pacientes con Genotipo I y 4 la disminución de la carga viral en 2 logaritmos o PCR VHC negativo.
  - Respuesta al final del tratamiento:
    - Negativización del PCR VHC al final del tratamiento.
  - Respuesta sostenida: PCR VHC negativo a los 6 meses de finalizado el tratamiento.
  - Respuesta histológica: disminución en 1 o 2 puntos en el grado de fibrosis a los 6 meses de finalizado el tratamiento.
  - No respondedores: detección de PCR positivo a los 6 meses de tratamiento, falta de respuesta temprana o PCR positivo al finalizar el tratamiento.
  - Recáida: detección de PCR positivo dentro de los 6 meses de finalizado en tratamiento.

5. El Fondo Nacional de Recursos realiza un seguimiento de todos los procedimientos efectuados bajo su cobertura con la finalidad de la evaluación de la técnica en el mediano y largo plazo.

Los datos recogidos a través del formulario de solicitud y de seguimiento alimentan una base de datos que permite evaluar los resultados obtenidos con los diferentes procedimientos o tratamientos financiados.

El FNR podrá realizar cuando lo considere pertinente evaluación de pacientes internados, de las Historias Clínicas, así como entrevistas a pacientes a efectos de conocer la evolución posterior. Toda vez que lo entienda necesario podrá solicitar a las Instituciones de Asistencia que cite a determinado grupo de pacientes e informe sobre su evolución.

**Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en este capítulo, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.**

## Anexo 2

## Formulario de recolección de datos

Fecha de ingreso:	Box/Salón:	Nº HC:
Sexo:	Edad:	C.I.:
Uso de drogas:	- Inhalatorias	
	- Intravenosas	
	- Inhalatorias e intravenosas	
	- Ex adicto	
	- No	
	- Se desconoce	
VIH +:	- Si	Años de VIH:
	- No	CD4: ( / / )
	- No se sabe o no se obtuvo muestra	CV: ( / / )
TARV al ingreso:		Toxicidad por TARV: No
		Hematológica
		Dislipemia
TARV previos: Si		Lipoatrofia
	No	Hepática
	Se desconoce	Digestiva
		Otras
VHC (+): Si		PCR (+): Si
	No	No
	No se sabe o no se obtuvo muestra	No se sabe o no se obtuvo muestra
Años de Hepatitis C:		Carga Viral VHC:
Genotipo VHC: 1ª		
	1b	
	3ª	
	Otro	
VHB (+): Si		Ag S VHB: Si
	No	No
	No se sabe o no se obtuvo muestra	No se sabe o no se obtuvo muestra
Ac S VHB: Positivo		Ag e VHB: Positivo
	Negativo	Negativo
	No se sabe	No se sabe
Ac e VHB: Positivo		Ac core VHB: Positivo
	Negativo	Negativo
	No se sabe	No se sabe
Biopsia hepática: Si No		Índice de fibrosis (Knodell):
Si VHC o VHB (+) está en tratamiento o se trató:		TTo recibido:
Clínica de hepatopatía crónica: Si No		
Hepatopatía crónica descompensada: Si No		Hepatocarcinoma: Si No

Drogadicción o alcoholismo activo: Si No

Otras comorbilidades:

Fu estudiado el VHC? Si No Si no, porque?

Médico de cabecera identificó que era candidato al tto? Si No

Completó evaluación pre-tratamiento? Si No Si no, porque?

Estudios realizados pretratamiento:

- Hemograma completo con clasificación
- Funcional y enzimograma hepático.
- Tiempo de protrombina
- Urea y creatinina.
- Glicemia.
- Proteinograma electroforético.
- Lipidograma.
- Anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y LKM.
- Índice de saturación de transferrina y ferritina.
- Cupruria y ceruloplasmina.
- Dosificación de alfa 1 antitripsina sérica.
- PCR ARN del VHC.
- HBsAg y HBcAc, Ag e HVB y Ac HVB.
- PCR HVB.
- VIH.
- TSH.
- Rx de tórax.
- Ecografía abdominal con medida del diámetro portal y esplénico.
- Examen de orina.
- Genotipo y carga viral del HVC.
- Biopsia hepática en los últimos 6 meses.

Después de evaluado el PTE: porque no se trató?

P-B-H control: Si No Resultado

Carga viral de control:

Respuesta virológica sostenida: Si No

Completó el TTO: Si No Se encuentra aún en TTO:  
Duración del TTO:

Presentó reacciones adversas al interferón? Si No Cuales?

Presentó reacciones adversas a Ribavirina? Si No Cuales?

---

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece a quienes permitieron y ayudaron a realizar este trabajo:

- Docentes de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la UDELAR.
- Dra. Ana Laura Gutiérrez.
- Dra. Valeria Carlotti.
- Dra. Elizabeth Díaz.
- Personal de enfermería del Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas.
- Personal del archivo de historias clínicas del Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas.