

# Coinfección VIH VHB

Dra. M Vidal

Residente enfermedades infecciosas

16 de noviembre de 2012



# Historia clínica

- SM, 41 años
- AP:
  - Tabaquista. OH intenso.
  - Usuario de drogas I/V e inhaladas en abstinencia hace 2 años.
  - VIH detectado hace 15 años. Irregulares controles. No IO. No TARV. No PX
  - Coinfección crónica VHB y VHC detectada 2007.
  - 8/2011 : 152 CD4 y CV 94.000 (4.95)



- FI: 13/10/12
- MC: dolor abdominal.
- EA: 10 días de evolución: astenia, adinamia y sensación febril por lo que recibe AINE 2 comprimidos día.

En evolución agrega epigastralgia y dolor en hipocondrio derecho tipo pesadez, coluria e ictericia de piel y mucosas.

Niega otros síntomas.

Niega trasgresión OH e ingesta de otros fármacos.

- AEA: niega episodios similares.



## Ex. físico al ingreso:

Lúcido. No elementos de encefalopatía hepática.

BF: muguet oral

PYM: ictericia universal, presenta tatuajes artesanales. Ausencia del vello . Angiomas estelares en cara anterior de tronco.

ABD: dolor a la palpación de HD e epigastrio, discreta hepatomegalia y polo de bazo. No matidez desplazable.

Edema de MMII , bilaterales y simétricos.



# Historia evolutiva serológica:

8/2007 HBsAg reactivo  
VHC reactivo

7/2008 HBsAg reactivo  
AC HBc IgG VHB reactivo.  
AC HBs no reactivo  
carga viral VHC 41.000 UI/ml (log 4,6)

8/2011 carga viral VHB 42.729 copias (log 4,63)



# Historia de función hepática

	8/2007	6/2008	12/2010	8/2011
BT	0.48	0.52	0.58	0.52
FA	169	161	162	213
TGO	105	107	148	122
TGP	115	161	145	108
GGT	103	93	80	114
ALB	4.04	4.49	3.78	3.9



ingreso



	13/10
BT	10,92
FA	382
TGO	4035
TGP	2450
GGT	208
ALB	3
TP	28
Crea	0,68
Hb	13.
PLT	74000
wbc	8000



# Ecografía abdominal 13/10

- Hígado de forma, tamaño y ecogenicidad habitual. Vena porta permeable de 16 mm, adenopatías de 13 mm en hilio hepático, vía biliar no dilatada , no se observó líquido libre intra abdominal.





- Serología año 2012, último ingreso

- Serología VHA no reactivo

- Serología VHB

HBsAg reactivo.

AC HBc IgG reactivo

AC HBc IgM reactivo

AC HBe no reactivo

AC HBe reactivo

- Serología VHC reactivo



2012

Serologia VHB

HBsAg reactivo

AC HBc IgG reactivo

AC HBc IgM reactivo

Ag e VHB no reactivo

AC HBe reactivo

2008

Serologia VHB

HBsAg reactivo

AC HBc IgG reactivo

AC HBc IgM no reactivo



## 18/10/2012

- Genoma VHB por PCR negativo ????
- Genoma VHC por PCR positivo.

## 28/10/2012

- Carga viral VHB: 40.200 copias (log 4)
- CV para VIH pendiente
- Recuento linfocitario : 67 CD4



ingreso

	13/10	17/10	23/10	1/11	3/11
BT	10,92	10,78	12,49	17,7	14
FA	382	405	420	423	452
TGO	4035	765	284	181	166
TGP	2450	978	428	84	66
GGT	208	138	112	81	85
ALB	3	2,70	2,4	2,1	1,8
TP	28	27	56	72	72



- 3/11:
  - Agrega fiebre
  - Se recibe HC + *Cryptococcus spp*
- Planteo: *Criptococosis diseminada*
- Tratamiento instituido
  - Anfotericina B 0,7 mg/ kg. Sin asociar con fluconazol.



## Tratamiento de criptococosis

Anfotericina B sin agregado de Fluconazol dado insuficiencia hepática.

## Tratamiento VHB TARV

Indicado ambos tratamientos. contemplando VHB y toxicidad hepática.

## Tratamiento de VHC

No está en oportunidad: por hepatopatía descompensada e inmunidad del paciente.



EN SUMA :

SM, 41 años

VIH con elementos de  
inmunodepresión severa

Coinfección crónica VHB, VHC

OH intenso



# Agrupación sindromática

## Sd. de insuficiencia hepatocítica

- \* Sd. icteropigmentario
- \* Sd. hidropígeno edematoso
- \* Sd. de hiperestrogenismo

## Sd. hipertensión portal





## Etiología:

Hepatopatía crónica

- noción de coinfección VHB VHC
- OH

## Causas:

Descompensada

- **viral** :\* Reactivación VHB
  - \*Hepatitis crónica VHB con Ag e negativo
  - \*Sobre infección con VHD
- **ingesta aguda de OH**
- **Otras IO vinculadas a VIH**
- **Tóxica : ingesta AINES**



# Puntos a evaluar

- Generalidades de infección de VHB
- Historia natural de la infección crónica por VHB
- Coinfección VHB y VIH
  - Evolución
  - Conductas terapéuticas

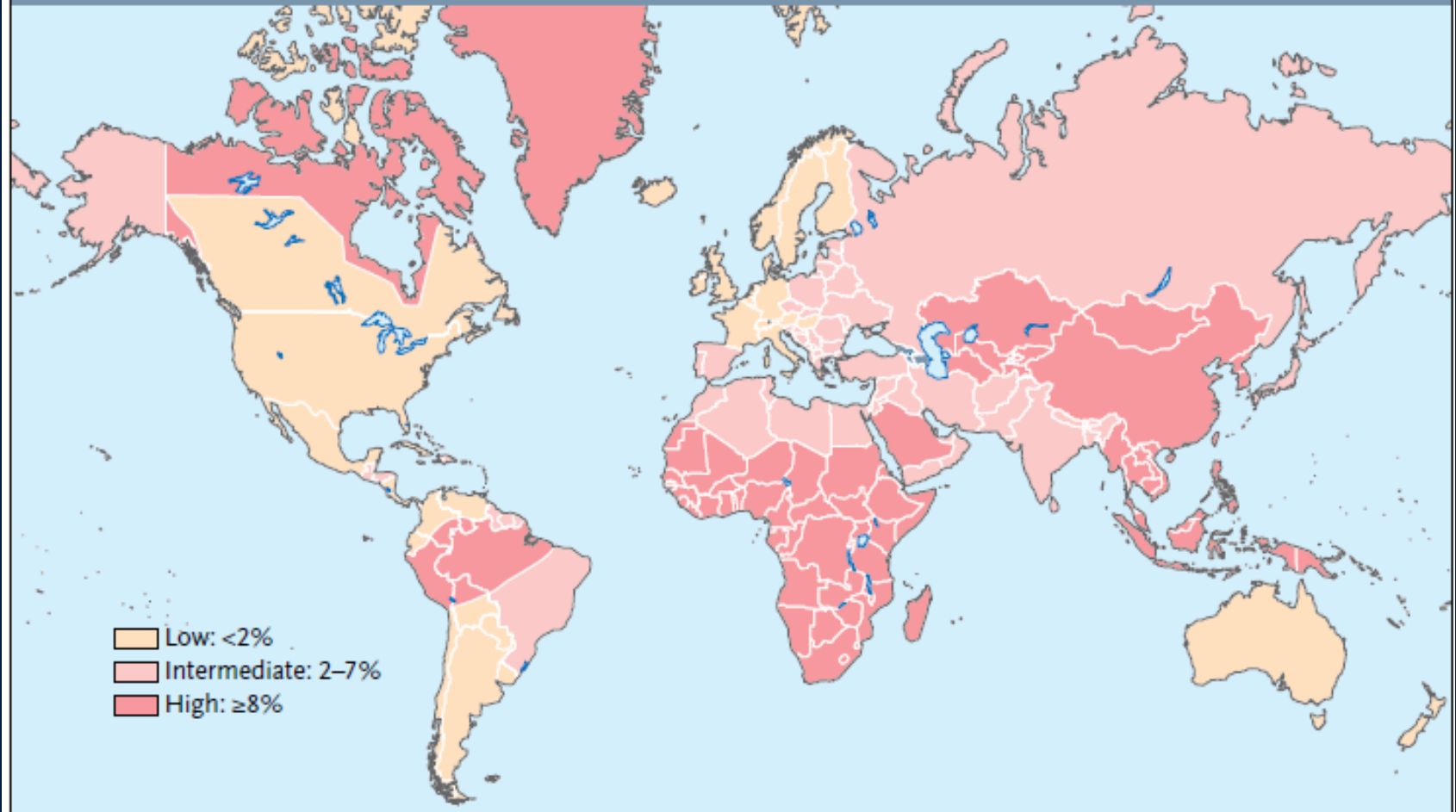


## ✓ Generalidades de infección de VHB

- Virus ADN de la familia Hepadnaviridae
- 350 millones personas tienen una infección crónica VHB.
  - Prevalencia 5 % población mundial
  - 15 y 40% presentaran cirrosis, evolucionando a la insuficiencia hepática y/o CHC.
- Responsable de 500.000–1.200.000 muertes por año.



B Prevalence of HBV Surface Antigen Positivity (2006)



Prevalencia de Ag S VHB positivo. Año 2006



# Significado serológico

Ag S VHB	Infección por VHB
Ac S VHB	Inmunidad adquirida
Ac core IgM VHB	Infección actual
Ac core IgG VHB	Generalmente infección previa
Ag e VHB	Replicación viral. Infectividad. En ocasiones indetectable por mutaciones
Ac e VHB	Cese de replicación a excepción de pacientes con mutaciones



# DEFINICIÓN INFECCIÓN CRÓNICA VHB

**HBsAg período de tiempo superior a 6 meses**

- Proceso dinámico que comporta cambios de la actividad replicativa del VHB, de la actividad bioquímica y de las lesiones hepáticas



Virus de la hepatitis B (2012). Gastroenterol Hepatol. **2012**.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.04.006>

[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)

- Riesgo de cronicidad está relacionado con la edad de la primoinfección

Resultado	Neonatos	Niños	Adultos
Infección crónica	90%	30%	1%
Recuperación	10%	70%	99%



Buster EH, Janssen HL, Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection—immune modulation or viral suppression? *Neth J Med* 2006;64:175–85

[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)

# Historia natural de HVB





TOLERANCIA INMUNE

ADN VHB muy elevado  
ALT normal.  
Hbe Ag +  
.Sin daño histopatológico

ACTIVIDAD INMUNE

ADN VHB elevado  
ALT elevada  
Hbe Ag +  
Daño histopatológico

PORTADOR INACTIVO

ADN VHB bajo  
ALT normal.  
Hbe Ag –. Hbe Ac +  
Daño histopatológico mínimo

HEPATITIS CRÓNICA. HbeAg -

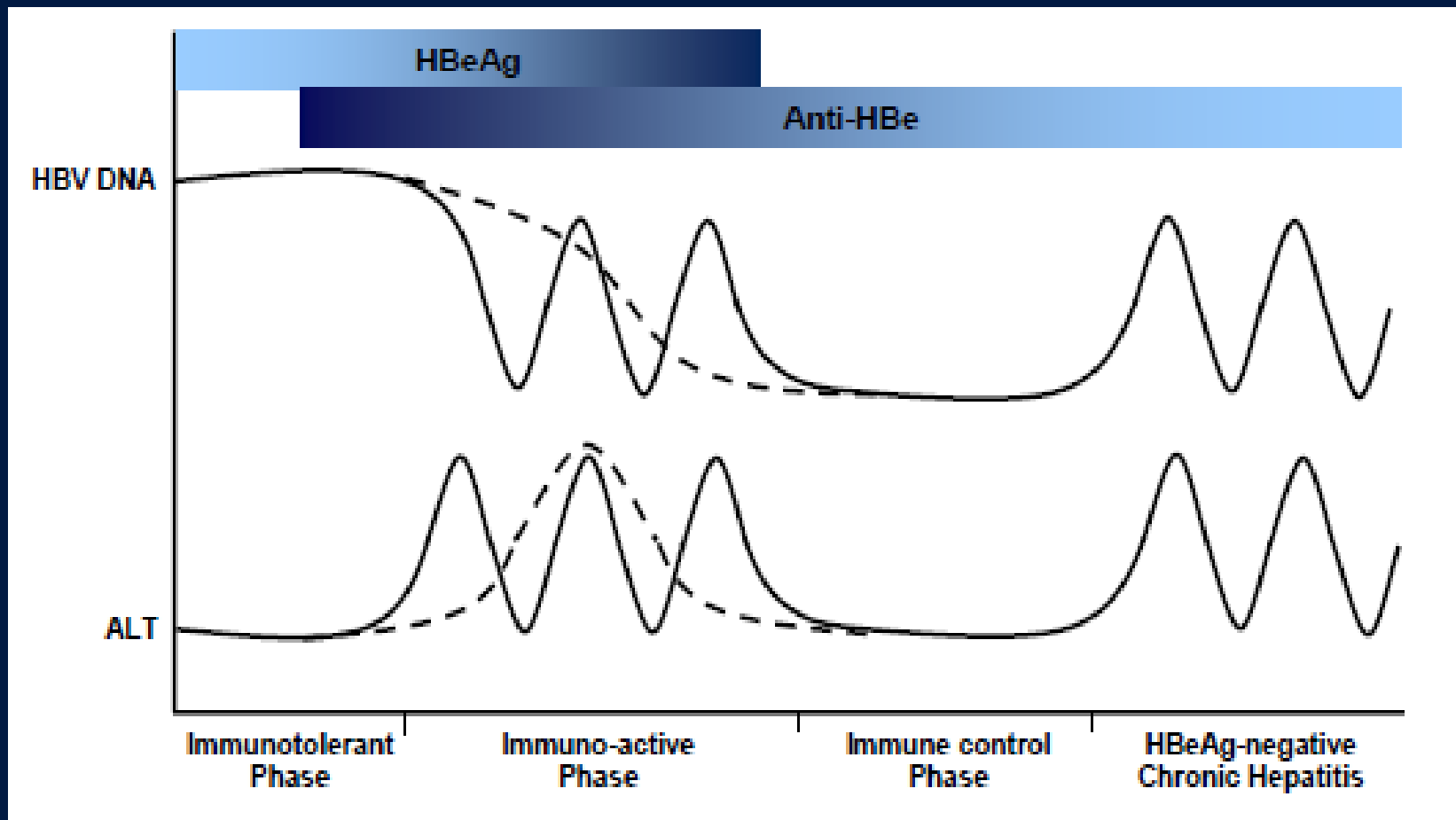
ADN VHB elevado, fluctuante.  
ALT elevada.  
Hbe Ag –.Hbe Ac +  
.Sin daño histopatológico

REMISIÓN

ADN VHB negativo  
ALT normal.  
Ag S +. Ac core +. Con o sin Ac S.  
.Higado normal. Fibrosis residual.



# Infección crónica por hepatitis B: fases de la infección



Buster EH, Janssen HL, Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection—immune modulation or viral suppression? *Neth J Med* **2006**;64:175–85.

## ✓ Otras formas de VHB crónica

- VHB oculto:
  - persistencia de ADN del VHB con HBsAg negativo en la sangre, con o sin anti-HBc
- Reactivación de VHB:
  - en ese momento, puede darse una nueva reversión a anti-HBc IgM
  - quimioterapia oncológica
  - tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores
  - Inmunosupresión secundaria al VIH?
  - puede mantenerse Age negativo.



## ✓ Coinfección VIH VHB

- Más de 30 millones personas VIH / SIDA a nivel mundial
  - 3 a 6 millones coinfectados con VHB
  - 10 % coinfectados con VHB crónica



## ✓ Coinfección VHB/VIH

- Triplica el riesgo de mortalidad por causa hepática.
- Comparado con inmunocompetente:
  - mayor frecuencia de portadores crónicos del VHB y progresión a cirrosis y CHC
- Pérdida de Ac S y reactivación de hepatitis crónica.



# ✓ Hepatopatía crónica y TARV

Recibir TAR se asocian con

- un mejor pronóstico global
- menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática
- disminución de complicaciones y muerte de causa hepática



# Tratamiento VHB

- Evita la evolución a cirrosis, CHC, mediante la supresión de la replicación viral, que se acompaña de mejoría histológica.
- Sin garantizar la erradicación del virus, ya que persiste un reservorio intranuclear hepático.



# Limitaciones tratamiento VHB

- **No erradica el virus**, pero puede mantener la carga viral indetectable.
- **El virus muta y desarrolla resistencia**, lo que hace necesario el desarrollo de nuevos fármacos.





# Coinfección VHB/VIH

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



Panel de expertos de Gesida, SPNS y AEEH/*Enferm Infect Microbiol Clin.*  
**2010**;28(1):31e1-31e31

# Estamos habilitados a iniciarlo?

- 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).



# Recomendación

## Recomendaciones

- Se recomienda iniciar el TAR usando la asociación de TDF + FTC (o 3TC) como ITIAN en pacientes coinfectados que requieran tratamiento de VIH-1 o VHB (C-III)
- Si se requiere tratamiento del VHB y se decide no tratar el VIH-1 se recomienda usar fármacos que no induzcan resistencias al VIH-1 (C-III)
- No debe usarse entecavir en pacientes infectados por el VIH-1 salvo que su replicación esté controlada con otros fármacos (B-III)
- En pacientes coinfectados en los que por cualquier motivo se suspenda 3TC, FTC o TDF, se debe incluir en el TAR otro fármaco con actividad anti-VHB (C-III)



# ✓ Conductas terapéuticas VIH VHB.

- Tratamiento adecuado

TDF + 3TC o TDF + FTC  
Asociado a  
??????



# Opción

- En paciente con insuficiencia hepática moderada-grave
  - Inhibidores de la proteasa, alguno de los que existe mayor experiencia en este contexto
  - lopinavir/ritonavir
  - fosamprenavir a dosis de 450 mg/12 h junto a ritonavir 100 mg/24 h
  - atazanavir/ritonavir
  - con una estrecha vigilancia de efectos adversos
- En estadio C de Child
  - fosamprenavir tiene aprobado su uso en ficha técnica, a dosis de 300 mg/12 h con 100 mg de ritonavir/24 h .



## Inhibidores de la proteasa

Antirretrovirales	Insuficiencia hepática
Atazanavir (ATV)	<p><b>IH leve:</b> Se recomienda usar ATV potenciado con RTV. ATV no potenciado (400 mg/24h) puede no llegar a alcanzar la C mín deseada</p> <p><b>IH moderada-grave:</b> la Agencia Europea de Medicamento desaconseja el uso de atazanavir potenciado en este contexto por falta de datos.</p>
Darunavir (DRV)	<p><b>IH leve o moderada:</b> no requiere ajuste de dosis</p> <p><b>IH grave:</b> no hay datos; evitar en lo posible su uso</p>
Lopinavir (LPV/r)	<p>Un estudio en pacientes con IH leve (n=6) o moderada (n=6) mostró un aumento significativo en la exposición tanto a lopinavir como a ritonavir. Sin embargo, la relevancia clínica de estos cambios no está clara por lo que no se aconseja modificar las dosis de lopinavir.</p>
Fosamprenavir (FPV)	<p><b>IH moderada</b> (Child Pugh 7-9): FPV 450 mg c/12h + RTV 100 mg c/24h</p> <p><b>En IH grave</b> (Child Pugh 10-15): FPV 300 mg c/12h + RTV 100 mg c/24h (usar</p>

# El inicio del TARV puede generar elevación de las transaminasas:

- Dos mecanismos a tener en cuenta
  - Hepatotoxicidad
  - SIRI
    - Enfermedad inmunomediada
    - Estar atentos a la seroconversión a anti Hbe y los niveles de ADN viral para VHB para hacer el diagnóstico diferencial



# Conclusiones

- Problema de salud mundial
- La infección crónica por VHB se caracteriza por su dinamismo.
- Lo que nos lleva a tener una conducta activa en su seguimiento.
- La respuesta inmunitaria juega un rol fundamental en su desarrollo y evolución.
- El tratamiento del paciente conifectado tiene ciertas limitaciones que pueden comprometer su eficacia, con especial énfasis en la toxicidad a las drogas.

