EsSalud
MAS SALUD PARA MAS PERUANOS

RESOLUCION DE GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD N°059-GCPS-ESSALUD-2009

Lima, 09 DIC. 2009

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 230-PE-ESSALUD-2008 de fecha 20 de Mayo del 2008, se aprobó la Estructura Orgánica y el Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud.

Que, mediante el referido Reglamento de Organización y Funciones se establece en el inciso d) del artículo 7° como una de las funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud: conducir y controlar las prestaciones de salud en el contexto de los órganos desconcentrados y acorde con las normas técnicas establecidas;

Que, mediante el referido Reglamento de Organización y Funciones se establece en el artículo 6° como unidad orgánica de línea a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, que tiene dentro de sus funciones: Conducir la formulación de los lineamientos para la implementación de las Estrategias Sanitarias Nacionales en concordancia con las disposiciones sectoriales, en los aspectos vinculados a la prevención y control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA, en coordinación con la gerencia de Prestaciones Primarias de Salud

Que, sobre la base de los objetivos institucionales relacionados con el otorgamiento de prestaciones integrales con eficacia y calidad, la administración eficiente y transparente de los recursos, la Institución viene introduciendo elementos de reforma con la finalidad de reorientar el accionar de ESSALUD hacia el cumplimiento de sus fines y objetivos, que la sitúen a la altura de las necesidades de los asegurados

Que, en este sentido, resulta necesario aprobar un documento técnico normativo que garantice la continuidad y oportunidad de los cuidados relacionados con la Coinfección Crónica por VIH y VHB, acorde con las normas institucionales vigentes; por lo que la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias encargó al Comité Nacional de Control de ITS-VIH/SIDA la elaboración de los mismos

Estando a lo propuesto y de conformidad a la delegación conferida:

SE RESUELVE:

4. **APROBAR** la "Guía de Manejo del Paciente Portador de Coinfección Crónica por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Virus de Hepatitis B (VHB) de ESSALUD"

2. **ENCARGAR** a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias a través de la Sub Gerencia de Servicios Finales, la difusión, evaluación e implementación de la indicada Guía

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. ALFREDO BARREDO MOYANO
Gerente Central de Prestaciones de Salud
ESSALUD

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL
Seguro Social de Salud
09 DIC 2009
Jorge H. Cabello Arcolca
Fedatario Titular
Resolución N° 024-GCPS-EsSalud-2009

EsSalud

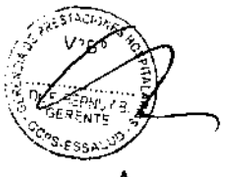
MAS SALUD PARA MAS PERUANOS

GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DEL PACIENTE PORTADOR DE COINFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y VIRUS DE HEPATITIS B (VHB)

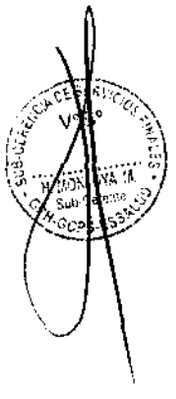
2009

Ing. Fernando Barrios Ipenza
Presidente Ejecutivo de EsSalud

Dr. Javier Rosas Santillana
Gerente General

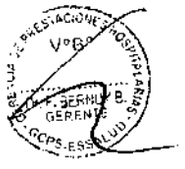


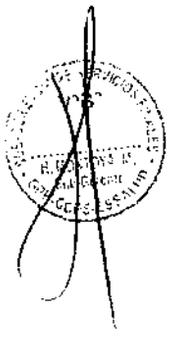
Dr. Alfredo Barredo Moyano
Gerente Central de Prestaciones de Salud



Dr. Félix Alberto Bernuy Barrera
Gerente de Prestaciones Hospitalarias

Dr. Héctor Montoya Molina
Sub-Gerente de Servicios Finales





TITULO ORIGINAL: GUIA DE PRÁCTICA CLINICA PARA EL MANEJO DEL PORTADOR DE COINFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y VIRUS DE HEPATITIS B (VHB)

GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD
GERENCIA DE PRESTACIONES HOSPITALARIAS
SUB-GERENCIA DE SERVICIOS FINALES
Jr. Domingo Cueto N° 120-8°piso- Lima 11-Perú

DERECHOS DE AUTOR
Queda hecho el depósito que previene la Ley
Este documento no puede reproducirse total o parcialmente por ningún método gráfico, electrónico o mecánico, incluso los sistemas de fotocopiado, registro magnetofónico o alimentación de datos, sin permiso previo de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias – Gerencia Central de Prestaciones de Salud –EsSalud.

COMITE NACIONAL DEL PROGRAMA DE CONTROL DE ITS/VIH-SIDA - 2008

Dr.	Luís Hercilla Vásquez.	Presidente
Lic.	Liliana Chirinos Aponte.	Coordinadora Técnica
Dra.	Lourdes Rodríguez Piazze.	Miembro
Dra.	Rosa Núñez Melgar Yáñez.	Miembro
Lic.	Rosario Romero Rivera.	Miembro
Lic.	Celia Carhuarupay Atapaucar.	Miembro
Lic.	Eleana Rodríguez Pacheco.	Miembro
Lic.	Nelly Rodríguez Pacheco.	Miembro

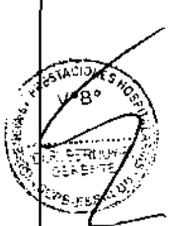
REVISADO POR

COMITE NACIONAL DEL PROGRAMA DE CONTROL DE ITS/VIH-SIDA - 2009

Dr.	Fernando Mendo Urbina.	Presidente
Dr.	Luis Ricardo Illescas Mucha.	Miembro
Dr.	Humberto Vásquez Cubas.	Miembro
Dr.	Jesús Robles Barzola	Miembro
Dr.	Luis Chiroque Benites	Miembro
Dra.	Rita Meza Padilla	Miembro
Dra.	Gloria Riesco de la Vega	Miembro
Lic.	Rosario Romero Rivera.	Miembro
Lic.	Cristina Minaya León.	Miembro
Lic.	Yovanna Seclen Ubillus.	Miembro
Lic.	Lily Jefferson Cortez.	Coordinadora Técnica

INDICE

1. OBJETIVOS 6
2. DEFINICION DEL PROBLEMA.....7
3. POBLACION OBJETIVO.....7
4. PROMOCIÓN,PREVENCIÓN Y DETECCIÓN.....8
5. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.....8
6. TRATAMIENTO.....10
7. SEGUIMIENTO Y CONTROL.....14
8. CRITERIOS DE ALTA,REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.....15
9. NIVELES DE ATENCIÓN.....15
10. RECURSOS HUMANOS, INFRAESTRUCTURA.....16
11. BIBLIOGRAFÍA.....17
12. ANEXOS.....22





INTRODUCCION

La infección por VIH y la infección por virus de la Hepatitis B (VHB) son trasmitidas sexualmente, por vía parenteral y por vía vertical madre-niño. La coinfección existe debido a que tienen los mismos factores de riesgo (1, 3). En los Estados Unidos y Europa más del 50 % de los pacientes con infección por VIH en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) tienen evidencia de haber tenido una infección pasada por VHB, y entre el 7 y 10 % tienen Hepatitis B crónica definida por la persistencia mayor de 6 meses del Antígeno de Superficie en sangre. La coinfección es un problema mayor en aquellas regiones del mundo en donde la incidencia y prevalencia de hepatitis B es alta. Las tasas de prevalencia de infección crónica por VHB en la niñez representan mayor riesgo de cirrosis y neoplasia maligna hepática.

Los pacientes con VIH que desarrollan hepatitis viral B aguda tienen mayor posibilidad de ir a hepatitis crónica comparado con los pacientes monoinfectados con VHB (23% de pacientes con coinfección VIH-VHB evolucionana a hepatitis B crónica comparado con el 4% de los pacientes sin infección por VIH) (6).

Existe una repuesta disminuida para la depuración viral de VHB en los pacientes con infección por VIH y recuento de células CD4 disminuido comparado con los pacientes infección por VIH que tienen recuentos de CD4 altos al momento de la adquisición de la infección por VHB. El prolongado periodo de replicación del VHB puede incrementar la trasmisión vertical y horizontal del VHB en lugares del mundo con alta prevalencia. (7)

En los últimos años, varios grupos de expertos e instituciones científicas han escrito recomendaciones y guías para el manejo de la coinfección VHB/VIH (17,21) Actualmente se encuentran vigentes el Consenso Europeo y las recomendaciones por FDA de las drogas aprobadas en el manejo de la coinfección VIH-VHB.

Este documento ha sido preparado siguiendo las pautas establecidas por el documento "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", publicada por la Gerencia Central de Atención Especializada de EsSalud el 2004.

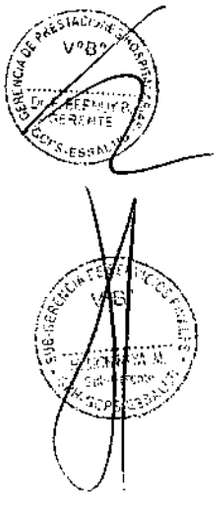
Nombres y Códigos de la Enfermedad

B18	Hepatitis viral B crónica
B18.0	Hepatitis viral B crónica con agente delta
B18.1	Hepatitis viral B crónica sin agente delta
B20.3	Enfermedad por VIH que resulta en otra infección viral

1. OBJETIVOS

- Uniformizar las estrategias de manejo en ESSALUD de los pacientes VIH-positivos en quienes se diagnostica infección crónica por VHB
- Establecer los criterios diagnósticos y de severidad de la infección crónica por VHB con infección concomitante con VIH
- Definir las indicaciones de tratamiento, las pautas de monitoreo durante el mismo y de seguimiento posterior.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD



La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con VIH (44). La hepatitis B y C crónicas son las principales causas de enfermedad hepática en esta población.

De los 36 millones de personas viviendo con VIH en el mundo, aproximadamente 4 millones (10%) están crónicamente infectados con VHB (45). La prevalencia de la coinfección muestra variaciones geográficas en su mayor parte debido a las diferencias en las rutas de trasmisión.

La historia natural de la Hepatitis B está influenciada negativamente por la infección con VIH. El carcinoma hepatocelular en este grupo puede desarrollarse en gente más joven y la enfermedad es más agresiva.

La coinfección se traduce en mayor tasa de portadores; los pacientes presentan viremias más altas, la tasa de seroconversión del AgHBs (aparición del Anti-AgHBs) es menor, los episodios de reactivación son más frecuentes y la progresión a cirrosis en este grupo es más rápida en relación a los pacientes monoinfectados con el VHB (46,47).

El riesgo de morir por enfermedad hepática en los pacientes VIH coinfectados con VHB es 3.6 veces más alta que en los pacientes VIH sin VHB (47,48).

3. POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes portadores de la infección por VIH en control regular en cualquier CAS de ESSALUD

4. PROMOCIÓN, PREVENCIÓN Y DETECCIÓN

Debe solicitarse la serología para VHB (AgHBs) en el estudio basal de todo paciente con diagnóstico de infección por VIH, junto con las pruebas de bioquímica hepática (**IV**).

Aquellos individuos positivos deben tener medición de la carga viral sérica para VHB.

Dado el impacto negativo de la coinfección VIH-VHB es importante que como parte de la evaluación y tratamiento de los pacientes con infección por VIH debe:

- Recomendarse la abstención en el consumo de alcohol (**III**) y ofrecerse soporte psicológico, social y médico para limitar la ingesta de alcohol (especialmente si el consumo es > 50 gr/ día) (**II**) (21).
- Recibir vacunación para hepatitis B y hepatitis A si es susceptible (**II**)
- Ser informado sobre las formas de prevenir ambas infecciones (**III**) (21)

La respuesta a la vacuna es dependiente del recuento de células CD4 al momento de la vacunación, y puede verse reducida en pacientes con CD4 < 500 cel/mL. En todos los pacientes los títulos de anticuerpos Anti-AgHBs deberían ser monitorizados 4 semanas después de haber terminado la inmunización programada.

Cuando se evidencia insuficiente respuesta luego de la vacunación (Anti-AgHBs < 10 UI/L), debe considerarse la revacunación (**BIII**). En pacientes elegibles para el inicio del tratamiento antirretroviral, la vacunación puede ser diferida hasta que hayan logrado una reconstitución inmune apropiada (**AIII**). (21)

Las personas que fallan a la seroconversión post-vacunación y permanecen en riesgo de infección por VHB deben ser anualmente evaluados con marcadores serológicos de VHB, antígeno de superficie (AgHBs) y anticuerpos para antígeno core (Anti-AgHBc). (**AII**) (21)

La presencia de Anti-AgHBc aislada, puede ser un marcador de infección por VHB resuelta en donde el Anti-AgHBs ha desaparecido. En tales casos, una dosis de vacuna para VHB puede revelar una respuesta inmune. Algunos expertos consideran que la vacunación para VHB debería ser recomendada en pacientes VIH con positividad aislada de Anti-AgHBc (**CIII**). En ausencia de respuesta de Anti-AgHBs se debería considerar la medición del ADN-VHB para evaluar **infección oculta** por HVB. **(CIII)**

5. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÖN

5.1 Criterios diagnóstico de infección crónica por virus de la hepatitis B

- Antígeno de Superficie positivo por más de seis meses
- ADN-VHB > 10,000 copias/ml en pacientes con positividad aislada para Anti-AgHBc

5.2 Evaluación Inicial del paciente VIH (+) en quien se diagnostica infección por VHB

La evaluación inicial puede incluir diversas pruebas de acuerdo al estadio de la enfermedad por VIH y sus comorbilidade pero todos los pacientes deben contar con (**All**):

a. Evaluación médica en búsqueda de signos y síntomas de enfermedad hepática avanzada. (Várices esofágicas, ecografía hepática sugerente, signos de hipertensión portal)

b. Determinación de transaminasas (TGO y TGP).

- La medición seriada permite detectar las fluctuaciones significativas. En especial cuando los pacientes son AgHBe negativo
- Aunque no existe una correlación absoluta entre los niveles de transaminasas y actividad de enfermedad, los niveles más altos de transaminasas están presentes en aquellos pacientes con mayor progresión a fibrosis. (16)

c. AgHBe y Anti-AgHBe: Pacientes con AgHBe positivo casi invariablemente tienen niveles altos de ADN-VHB, independientemente de los niveles de transaminasas. Casos con Anti-AgHBe positivo pueden tener o no replicación viral, lo cual debe ser definido por carga viral: ADN-VHB (16)

d. Medición de ADN-VHB

De acuerdo a la OMS los resultados deben ser expresados en logaritmos decimales (log-copias/ml). Sin embargo aún se usan las UI/ml o el número de copias por ml (21). Los sistemas comerciales disponibles reportan la carga viral de diferentes maneras:

1. En copias/mL

   - ADN ramificado (Bayer®)

   - PCR-Amplicor (Roche®)

2. En UI/ml.

   - Taqman PCR: 1 UI = 5.1 copias/ml (e.j. 10^5 copias = aproximadamente 20,000 UI/ml)

- Debe realizarse medidas seriadas si el ADN-VHB inicial está en niveles bajos (≤ 2000 UI/ml en pacientes con Anti-AgHBe positivo con TGP elevada u otros signos de enfermedad hepática). En estos casos el ADN-VHB puede mostrar fluctuaciones amplias. (21)
- En lo posible debe determinarse el genotipo del VHB (21).

5.3 Patrones Serológicos usados en la Evaluación de la Infección por Virusde Hepatitis B (VHB) [AIDS Read 14(3):122-137, 2004]

	AgHBs	AgHBe	Anti-AgHBc	Anti-AgHBe	Anti-AgHBs	ADN VHB
Infección aguda	+/-*	+	+	-	-	+
Infección pasada	-	-	+	+/-	+	-
HVB oculta	-	-	+	-	-	††
Hepatitis B crónica	+	+	+	-	-	+
Mutante Precore	+	-	+	+	-	+
Portador sano	+	-	+	+	-	-

AgHBs: antígeno de superficie para VHB; AgHBe: antígeno e; Anti-AgHBc: anticuerpos para antígeno core; Anti-AgHBe, anticuerpos para AgHBe; Anti-AgHBs, anticuerpos para AgHBs.
*Puede ser negativo en infecciones agudas cuando el AgHBs está por debajo del límite de detección.
†† El ADN VHB puede detectable solamente con métodos de PCR sensibles.

5.4 Biopsia Hepática y otras evaluaciones

En algunos casos puede requerirse evaluaciones adicionales:

- La ecografía hepática y de vía biliar puede revelar cirrosis, esteatosis y la presencia de hepatocarcinoma incipiente.
- La elastometría (procedimiento no invasivo) y la Biopsia Hepática ayudan a definir el grado de fibrosis hepática y la actividad necroinflamatoria. (**AI**)
- El resultado de la Biopsia Hepática puede ser importante para definir la presencia de lesión fibrótica o necroinflamatoria pero no debe ser requisito rutinario para el inicio de la terapia. (**AI**)

5.5 Hepatitis B Oculta

Cuando sólo el Anti-AgHBc está presente en la evaluación inicial, este hallazgo puede indicar infección oculta por VHB. Esta condición es usualmente asumida cuando el ADN-VHB es detectado en bajos niveles por técnicas altamente sensibles y en ausencia de AgHBs (21). La infección oculta por VHB es encontrada más frecuentemente en pacientes VIH positivos que en personas VIH negativos, pero su relevancia clínica actualmente es incierta. Actualmente no hay evidencia que sustente la detección rutinaria o el tratamiento para la infección por VHB oculta (**CIII**). Sin embargo, la hepatitis B oculta puede llegar a ser relevante en situaciones clínicas específicas. Por ejemplo, si se requiere quimioterapia para alguna neoplasia asociada al VIH el riesgo de reactivación de la hepatitis B oculta es alto y la terapia preventiva

anti-VHB debe ser considerada (**BIII**). Aún se requiere mayor investigación para establecer la relevancia clínica de la infección oculta por VHB. (21)

6. TRATAMIENTO

Los principales objetivos en el tratamiento de la Hepatitis B crónica en el paciente infectado por VIH es detener o disminuir la progresión de la enfermedad hepática y prevenir la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.

Debido a que la terapia excepcionalmente consigue la aparición (seroconversión) del anticuerpo Anti-AgHBe o del anticuerpo Anti-AgHBs, el objetivo terapéutico es la supresión sostenida de la replicación viral a largo plazo (14,17).

Los objetivos del tratamiento y el plan del mismo deben reflejar las necesidades individuales de cada paciente y dependerá del estado clínico de ambas condiciones, del VIH y del VHB, por lo tanto deben ser tratadas concomitantemente (14,21).

6.1 Drogas Recomendadas en la Terapia de coinfección VIH/VHB

Hay 8 agentes terapéuticos actualmente aprobados por FDA para el tratamiento de HVB crónica.

- **Interferones pegilados (pegIFN): Interferón pegilado alfa-2a y alfa-2b.** El interferón estándar ha sido reemplazado por Interferón pegilado en la mayoría de las indicaciones. Las dosis de pegIFN son semanales y se usa la misma dosis que para Hepatitis Crónica C. Es efectivo particularmente en pacientes con AgHBe positivos, transaminasas elevadas y baja carga de ADN-VHB. Los efectos colaterales han limitado el uso de pegIFN y su uso está contraindicado en cirrosis descompensada. La duración del tratamiento es de 12 meses. En coinfección VIH-VHB, la terapia con pegIFN se asocia a bajas tasas de éxito terapéutico y mayor toxicidad (50,51).
- ***Lamivudina* (LAM o 3TC).** Es un análogo de nucleósido con actividad tanto en VIH como en VHB. Inhibe la replicación viral del VHB hasta en un 87% de los pacientes con coinfección VIH/ VHB (16, 18,19).

  La seroconversión del AgHBe ocurre en un 11% de los pacientes que toman lamivudina (16, 18,19). Las mutaciones YMDD dan como resultado la resistencia fenotípica a la LAM, la cual se desarrolla en 47% de los pacientes a los 2 años de terapia y en el 90% de los pacientes a los 4 años de tratamiento (16,20).

- ***Adefovir* (ADV).** Análogo de nucleótido (ADV) e inhibidor de la transcriptasa reversa. La dosis es de 10 mg una vez al día. Es activo contra el tipo salvaje de VHB y el LAM-resistente. Tiene como principal efecto colateral el daño renal (16, 21,22).
- ***Tenofovir* (TDF).** Nucleótido acíclico inhibidor de la transcriptasa reversa. Es muy efectivo contra VIH, contra el virus salvaje VHB así como contra el virus LAM resistente [16,23]. En los pacientes que inician terapia antirretroviral y tienen coinfección VIH-VHB, esta droga es la recomendada y se usa en combinación con Lamivudina o Emtricitabina.

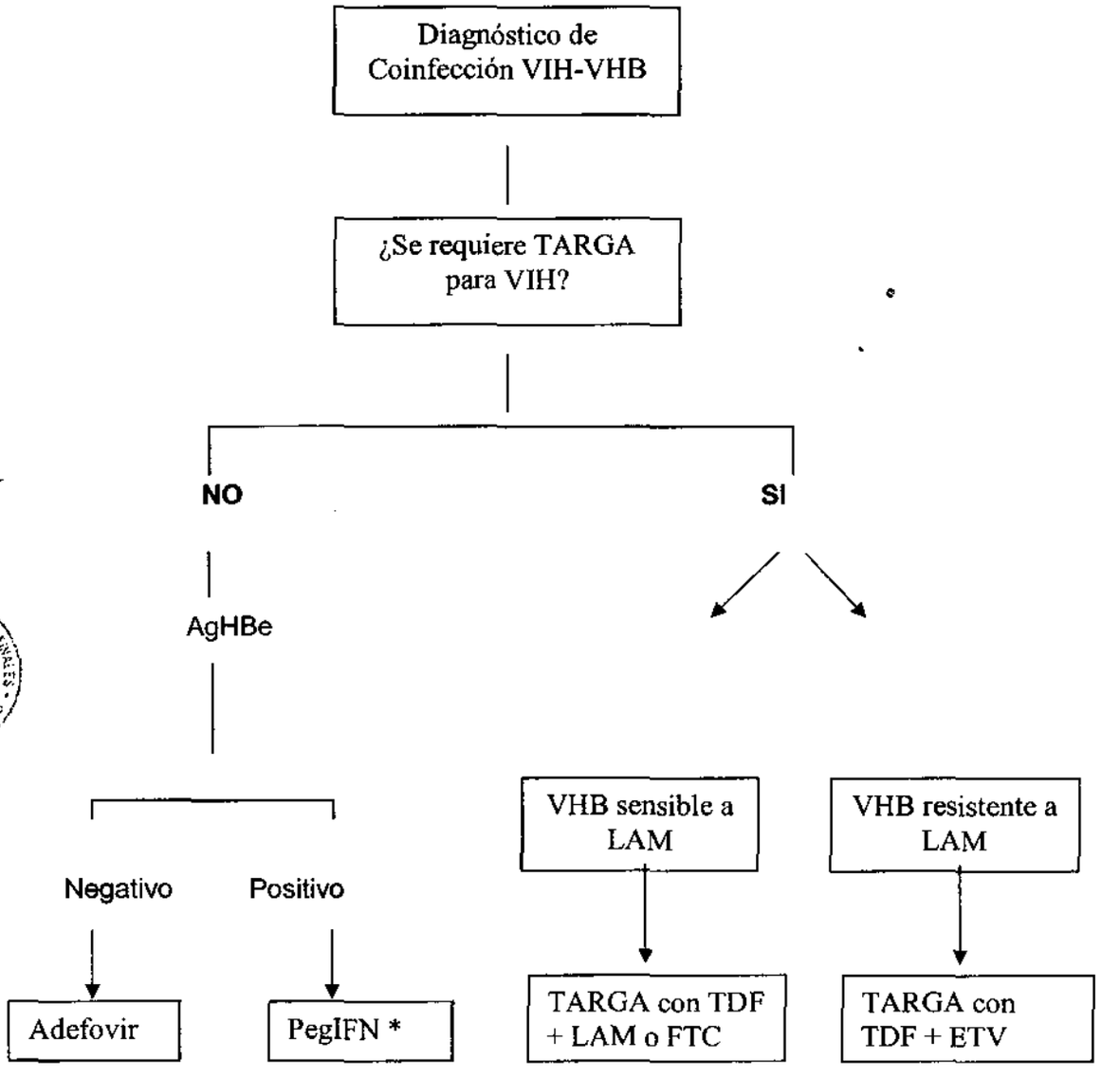
- ***Emtricitabina* (FTC).** Molécula muy similar a Lamivudina, con actividad contra virus VIH y contra VHB. Su similitud molecular y las tasas de resistencia al año de tratamiento, hacen pensar que la respuesta y desarrollo de resistencia es muy parecida a la de LAM. En 39 pacientes sin terapia previa y con coinfección VIH-VHB, la incidencia de mutación YMDD luego de un año de tratamiento fue de 12% [16,30].
- ***Telbivudina* (LdT).** Es un análogo timidínico, sin actividad contra VIH. La barrera genética de la droga es similar a la de Lamivudina. A los 4 años de tratamiento la resistencia a la droga es mayor al 60%. Tiene resistencia cruzada con LAM, a través de la selección de la mutación M204I.
- ***Entecavir* (ETV).** Es un nucleósido derivado de la purina con actividad en dosis regulares contra VHB. El parecer con algún grado de actividad también sobre el VIH. Mostró reducción de casi 7 log^{10} copias/mL del ADN-VHB, sin observarse resistencia a las 48 semanas en pacientes sin experiencia con LAM y monoinfectados con VHB (16, 31,32). ETV es una alternativa razonable en aquellos pacientes con VIH controlado en quienes se requiere dar terapia anti-VHB combinada. (17)

6.2 Algoritmo de Tratamiento

- **Si la infección por VHB requiere tratamiento y el paciente aún no requiere TARGA para VIH:** las opciones deben incluir agentes que no tengan actividad contra VIH, tales como pegIFN, ADV o LdT.

  - Debe darse el pegIFN por 12 meses en pacientes con transaminasas elevadas, carga viral (ADN-VHB) baja y mínima fibrosis hepática (especialmente cuando el genotipo de VHB es el A). Hasta un tercio de los pacientes pueden mostrar supresión viral sostenida después de haber completado el tratamiento. La limitación de esta opción usualmente es la pobre tolerancia del tratamiento y una menor eficacia en pacientes coinfectados con VIH en relación a monoinfectados. El pegIFN está contraindicado en cirrosis descompensada.

6.3 ALGORITMO DE DECISIONES TERAPÉUTICAS



* Contraindicado en Cirrosis descompensada

- **Si la infección VIH y la infección VHB requieren tratamiento al momento del diagnóstico:** Deben ser tratados con agentes de actividad dual (TDF, FTC, LAM) los cuales serán incluidos en el régimen antirretroviral. Se elige una combinación de un análogo de nucleósido más un análgo de nucleótido para prevenir la resistencia a largo plazo (TDF con LAM). Debe evitarse la monoterapia para VHB [17]. Esta combinación tiene muy buena actividad para los dos virus y se usa como base del esquema de terapia antirretroviral asociada a una tercera droga de acuerdo a las

terapéutica contra el VIH, recuerde mantener un fármaco con actividad contra VHB. De lo contrario, hay riesgo de recaída del VHB.

- **Pacientes con cirrosis.** El control sostenido de la replicación del VHB en pacientes con cirrosis es crítico para prevenir la descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y muerte. La adherencia a la terapia y prevención de la resistencia es básica. Por consiguiente, los pacientes con cirrosis deben ser tratados con terapia de combinación. [17]. Además, los pacientes cirróticos con altos niveles de ADN-VHB y bajo recuento de CD4 tienen mayor riesgo de hepatitis severa relacionada a reconstitución inmune después del inicio de terapia anti-VIH. Por lo que se debe contar con terapia de combinación anti-VHB. (LAM + TDF; ETV + TDF). (1,17,19).
- **Resistencia del VHB en pacientes VIH.** aquellos pacientes que muestran falla a la terapia anti-VHB con esquema antirretroviral que incluye terapia con dos drogas para VHB, debe agregarse por lo menos una droga activa contra VHB. Si la droga es Entecavir, el paciente debe encontrarse con carga viral indetectable para VIH. La sustitución de drogas en estos pacientes debe hacerse cuidadosamente, asegurando un tratamiento efectivo tanto para VIH como para VHB. En pacientes que han mostrado falla a tratamiento debe evitarse la monoterapia, ya que las posibilidades de resistencia en coinfectados es mayor. (1,17, 21,53)

6.4 Pautas de tratamiento: Medicamentos indicados, dosis y duración del tratamiento

- ***Lamivudina*** 150 mg c/ 12 hrs vía oral como parte del régimen antirretroviral en las condiciones indicadas. En pacientes que requieren terapia para VIH y VHB. (34, 17,21)
- ***Tenofovir*** 300 mg c/24 hrs vía oral como parte del régimen antirretroviral en las condiciones indicadas. En pacientes que requieran terapia tanto para VIH y VHB. (34, 17,21)
- ***Entecavir*** 1 mg c/24 hrs vía oral en pacientes que han recibido Lamivudina y se sospecha resistencia por falta de respuesta. (34, 17,21)
- ***Adefovir*** 10 mg c/24 hrs vía oral, en pacientes con o sin terapia antirretroviral (52)

Duración del tratamiento con nucléosidos/nucleótidos:

a. Mantener por 6 a 12 meses luego de la seroconversión y/o mantener el ADN-VHB indetectable. (34, 17,21)
b. Pacientes AgHBe positivo: Hasta que se obtenga seroconversión documentada. (30)
c. Pacientes AgHBe negativo: Mantener ADN-VHB Indetectable. (30)

- ***Interferón Pegilado***: Existen dos formas en el mercado nacional, la dosificación es diferente en cada uno de los casos.

  a. ***Peginterferón alfa-2b:*** 1.0 mg/kg/semana vía Subcutánea, por 48 semanas.

b. Pacientes AgHBe positivo: Hasta que se obtenga seroconversión documentada. (30)
c. Pacientes AgHBe negativo: Mantener ADN-VHB Indetectable. (30)

- ***Interferón Pegilado*:** Existen dos formas en el mercado nacional, la dosificación es diferente en cada uno de los casos.

  a. Peginterferón alfa-2b: 1.0 mg/kg/semana vía Subcutánea, por 48 semanas.
  b. Peginterferón alfa-2a: 180 µg (1.0 mL vial o 0.5 mL jeringa prellenadas) vía subcutánea cada semana por 48 semanas.

  La duración para cualquiera de los dos formas de Peginterferón es de 48 semanas.

6.5 Contraindicaciones para el tratamiento de Hepatitis B crónica en pacientes con VIH:

Pacientes alcohólicos o que tienen alguna adicción a drogas, no deberían ser considerados para el tratamiento.

7.- SEGUIMIENTO Y CONTROL

- Predictores de seroconversión del AgHbe:

  - Niveles bajos de ADN-VHB (<100,000 copias/ml)
  - Transaminsas elevadas (>3-5x veces el valor normal)
  - Ausencia de cirrosis
  - Sexo Femenino
  - Recuento de Cd4 > 200 cel /ml
  - Genotipo A (para interferón) (no se puede hacer en nuestro medio)
  - Baja carga viral para VIH o indetectable.
  - Menores de 40 años

- El monitoreo de la respuesta a tratamiento; requiere controles de ADN-VHB a las 12, 24 y 48 semanas, luego cada 24 semanas, junto con bioquímica hepática y los respectivos marcadores virales para VHB, para poder definir seroconversión.
- Los pacientes que reciben tratamiento con peginterferón para la infección de VHB deben tener controles de laboratorio de acuerdo a lo siguiente:

  - Hemograma, hemoglobina, recuento de plaquetas a las 2 y 4 semanas, luego cada 2 meses hasta completar esquema. Controles médicos a las 12, 24, y cada 24 semanas junto con el monitoreo de la seroconversión y el ADN-VHB.
  - Bioquímica hepática, con la misma periodicidad.
  - Recuento CD4/CD8, carga viral VIH según guía de terapia antirretroviral institucional (cada 6 meses).

- Deben continuar con sus controles regulares en relación a su terapia antirretroviral.

Monitorización (3) en cirrosis:

- En pacientes sin diagnóstico de cirrosis:

  - Mediciones de ADN-VHB cada seis meses (primeros dos años de tratamiento).

- En pacientes con diagnóstico de cirrosis:

  - Mediciones de ADN-VHB cada tres meses (en los primeros dos años de tratamiento).

  - Si el ADN-VHB aumenta ≥ 1 log por encima del valor más bajo alcanzado durante el tratamiento ("nadir") y permanece elevado, es evidencia suficiente para considerar resistencia (si la adherencia ha estado garantizada)

  - Opciones si se enfrenta Resistencia:
    - Descontinuar tratamiento
    - Continuar con el mismo agente
    - Agregar un segundo agente

8.- CRITERIOS DE ALTA, REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Los pacientes con diagnóstico de infección por VIH deben ser manejados por unidades especializadas en Hospitales Nacionales o de Nivel III y/o IV en donde se cuente con los medios para el seguimiento respectivo de la terapia (ADN-VHB, marcadores virales para VHB, descarte de HVC que incluya carga viral para VHC si el paciente lo requiere). Debe contarse además con servicio de gastroenterología (con capacidad de laparoscopía diagnóstica y anatomía patológica) y con especialistas entrenados en el tratamiento de la coinfección (medicina interna o infectología).

9.- NIVELES DE ATENCION

Capacidad resolutiva por niveles

Niveles I y II

Evaluación clínica de pacientes con factores de riesgo para infección por VIH y/o VHB.

Referencia a Hospitales de Nivel III y/o IV para realización de pruebas diagnósticas (marcadores virales, ADN-VHB), al servicio de Infectología, Programa de VIH o Medicina Interna y Servicio de Gastroenterología.

Nivel III

Evaluación clínica de pacientes con factores de riesgo para infección por VIH y/o VHB

Referencia a Hospitales de IV para realización de pruebas diagnósticas (marcadores virales, ADN-HVB), a servicio de Infectología, Programa de VIH, Medicina Interna o Servicio de Gastroenterología en caso de no contar con recursos diagnósticos adecuados.

Nivel IV u Hospitales Nacionales

Evaluación clínica de pacientes con factores de riesgo para infección por VIH y/o VHB.

Indicación de pruebas diagnósticas (marcadores virales, ADN-HVB) en pacientes con criterios de sospecha clínica.

Indicación de marcadores serológicos para hepatitis viral en pacientes con diagnóstico de infección por VIH.

Completar evaluación diagnóstica, de severidad y definir necesidad de tratamiento.

Indicar tratamiento si la evaluación así lo requiere.

10. RECURSOS HUMANOS, DE INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO

Personal

- Médico infectólogo/internista
- Médico gastroenterólogo
- Médico laboratorista

Infraestructura

- Unidad o servicio de Infectologia o Programa de VIH o Medicina Interna
- Servicio de Gastroenterología o Unidad de Hígado
- Unidad de Biomedicina Molecular

Equipamiento

- Sala de laparoscopia
- Laboratorio de biología molecular
- Laboratorio de Inmunología

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S, Rockstroh J. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. AIDS. 2008 Jul 31;22(12):1399-410.

2. Thio C, Seaberg E, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al.HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Lancet 2002;360:1921–1926.

3. Feld JJ, et al. HBeAg positive in Chronic Hepatitis B: Natural History and Treatment. Seminars in Liver Disease 2006;26(2):116-129

4. Benhamou Y. Antiretroviral therapy and HIV/Hepatitis B coinfection.Clin Infect Dis 2004;38:S98–S103.

5. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines—chronichepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004;39:1–5.

6. Keeffe EB, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United Stares: An Update. Clin Gastroenterol and Hepatol 2006;4(8):1-20

7. Brook M, Gilson R. Wilkins E on behalf of the British HIV Association. BHIVA guidelines: co-infection with HIV and chronichepatitis B virus. HIV Med 2003;42–51.

8. Chu CJ. Quantitative serum HBV DNA levels during different stagesof chronic hepatitis B infection. Hepatology 2002;36:1408–1415.

9. Carr A, Cooper D. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. Lancet 1997;346:995–996.

10. Proia L, Ngui S, Kaur S, Kessler H, Trenholme G. Reactivation of hepatitis B in patients with human immunodeficiency virus infection treated with combination antiretroviral therapy. Am J Med 2000;108:249–251.

11. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B co-infection, despite lamivudine therapy as part of HAART. Clin Inf Dis 2004;39:129–132.

12. EASL international consensus conference on hepatitis B, 13–14 September 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement. J Hepatol; 2003;38:533–40.

13. Zylberberg H, Jiang J, Pialoux G, Driss F, Carnot F, Dubois F, et al.Alpha-interferon for chronic active hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. Gastroenterol Clin Biol 1996;20:968–971.

14. Marina Núñez, Vincent Soriano. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. Lancet Infect Dis 2005;5: 374–82.

15. Massimo Puoti1,*, Carlo Torti1, Raffaele Bruno2, Gaetano Filice2, Giampiero Carosi. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. Journal of Hepatology 44 (2006) S65–S70

16. Jules L. Dienstag, Lee-Jen Wei,2 Dong Xu and Bruce Kreter. Cross-Study Analysis of the Relative Efficacies of Oral Antiviral Therapies for Chronic Hepatitis B Infection in Nucleoside-Naive Patients. Clin Drug Invest 2007; 27 (1): 35-49.

17. Yves Benhamou. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV-infected patients. Journal of Hepatology 44 (2006) 90–94

18. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-co-infected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). The CAESAR coordinating committee. J Infect Dis 1999;180:607–613.

19. Benhamou Y, Katlama C, Lunel F, Coutellier A, Dohin E, Hamm N, et al. The effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. Ann Intern Med 1996; 125:705–712.

20. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. Hepatology 1999;30:1302–1306

21. Alberti A, Nathan C, et al. Short statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-infected Patients. Journal of Hepatology 42(2005) 615-624.

22. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Valantin MA, Guyon P, Katlama C,et al. Significant and sustained efficacy of adefovir dipivoxil after 4 years of treatment in chronic hepatitis B patients with lamivudineresistant HBV and HIV co-infection virus. New Orleans, LA:Digestive Disease Week; 2004. p.1 [abstract].

23. Ying C, De Clercq E, Nicholson W, Furman P, Neyts J. Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobucavir. J Viral Hepat 2000;7:161–165.

24. Mark S. Sulkowski, Management Update on Hepatitis/HIV Coinfection. Jointly sponsored by Postgraduate Institute for Medicine and Clinical Care Options, LLC-2006.

25. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir DF in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients co-infected with HIV-1 and hepatitis B virus.J Infect Dis 2004;189:1185–1192.

26. Benhamou Y, Katlama C, Rozembaum W, Neau D, Lafeuillade C,Rey D, et al. Anti-hepatitis B virus (HBV) activity of tenofovir DF inhuman immunodeficiency virus (HIV) co-infected patients. Hepatology 2003;38:712A.

27. Peters M, Anderson J, Lynch P, Jacobson J, Sherman K, Smith BA,et al. Tenofovir disoproxil fumarate is not inferior to adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B virus in subjects who are coinfectedwith HIV: results of ACTG A5127. Conference on retorviruses and opportunistic infections, Boston, MA; 2005. p. 127[abstract].

28. Locarnini S, et al. Management of Antiviral Resistance in Patients with Chronic Hepatitis B. Antivir Therapy 2004;9:679-693

29. Keefe E, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United Stares. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:87-106

31. Chang TT, Gish R, de Mann R, Gadano A, Sollano J, Han KH, et.al.Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of HBeAg (C)chronic hepatitis B: results if phase III study ETV-022 in nucleoside naive patients. 55th annual meeting of the American association for the study of liver diseases. Boston, MA; 2004. p. 70 [abstract].

32. Pessoa W, Gazzard B, Huang A, Brandao-Mello C, Cassetti L, Correa M, et al. Entecavir in HIV/HBV-co-infected Patients: Safety and Efficacy in a Phase II Study (ETV-038). Conference on retroviruses and opportunistic infections, Boston, MA; 2005. p. 123 [abstract].

33. Colonno R, Rose R, Levine S, et al. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naive patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients.Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2005; San Francisco, California. Abstract 962.

34. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007 Jan 26;45(2):507-539 [Epub ahead of print.

35. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis*, 2004. 39(1):129-32.

36. Sellier P, Clevenbergh P, Mazeron MC, et al. Fatal interruption of a 3TC-containing regimen in a HIV-infected patient due to re-activation of chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis*, 2004. 36(6-7):533-5.

37. Nüesch R, Ananworanich J, Srasuebkul P, et al. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients with HIV/hepatitis B virus co-infection. *AIDS*, 2008. 22(1):152-4.

38. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*, 2007. 356(25):2614-21.

39. 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*, 007.21(17):2365-6.

40. Lascar RM, Lopes AR, Gilson RJ, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses in patients who have resolved HBV infection. *J Infect Dis*, 2005. 191(7):1169-79.

41. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002. 35(1):182-9.

42. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*, 2004. 38(Suppl 2):S90-7.

43. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents November 3, 2008 Developed by the DHHS Panel onAntiretroviral Guidelines for Adultsand Adolescents – A Working Group of theOffice of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

44. Weber R, Sabin c, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the HIV: the D:A:D study. Arch Intern Med 2006; 166:1632-1641.

45. Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection.J Hepatol 2006; 44:6–9.

46. Soriano V, Puoti M, Bonacini M. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. AIDS 2005; 19:221–240.

47. Hoffmann C, Thio C. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. Lancet Infect Dis 2007; 7:402–409.

48. Maida I, Soriano V, Castellares C, Ramos B, Sotgiu G, Martin-Carbonero L, et al. Liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B extensively exposed to antiretroviral therapy with anti-HBV activity. HIV Clin Trials 2006; 7:246–250.

49. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas J, Chaix ML,Viard J, et al. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. Antivir Ther 2007; 12:279–283.

50. Di Martino V, Thevenot T, Colin J. Influence of HIV infectionon the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. Gastroenterology 2002;123:1812–1822.

51. Garcia-Gasco P, Sheldon J, Soriano V. Treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients in the year 2007. J HIV Ther 2007; 12:19–23.

52. Sheldon J, Corral A, Rodes B, Soriano V. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naive HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. AIDS 2005; 19:2036–2038.

53. Levy V, Grant R, Cabezas C. MANEJO DE LA COINFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B Y VIH EN EL PERÚ. Rev Peru Med Exp Salud Publica.2007,24(4):398-404.

12.- ANEXOS

ANEXO 1

Sistema para la clasificación de las recomendaciones de guías de práctica clínica utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América (USPHS)

Fuerza de la recomendación	
A	Ofrecer siempre. Existen pruebas muy sólidas que avalan la eficacia y el beneficio clínico de la recomendación
B	Ofrecer por lo general. Las pruebas que avalan su eficacia: a) no son muy sólidas, o b) son sólidas pero el beneficio clínico de la recomendación es limitado
C	Opcional. a) No existen pruebas concluyentes que avalen la recomendación o que la refuten, o b) las pruebas que avalan su eficacia no compensan los posibles efectos adversos (toxicidad, interacciones medicamentosas), el precio o soluciones alternativas
D	No ofrecer por lo general. Existen pruebas, de moderada solidez, que muestran: a) falta de eficacia, o b) que existe el riesgo de efectos adversos
E	No ofrecer nunca. Existen pruebas sólidas que muestran que la recomendación es ineficaz o supone un riesgo para el paciente
Calidad de las pruebas en las que se basa la recomendación	
I	Al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado bien diseñado
II	Al menos un ensayo clínico bien diseñado pero no aleatorizado o un estudio de cohortes o un estudio de casos y controles (preferiblemente multicéntrico) o múltiples series de casos o bien resultados espectaculares en estudios no controlados
III	Opiniones de profesionales con gran experiencia clínica en la materia, estudios descriptivos o recomendaciones de comités de expertos