

**V Jornadas sobre el abordaje bio-psico-social de
la coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis B y/o C
Bilbao, 15 y 16 de octubre de 2009**

INFORME FINAL

Informe redactado por Gonzalo Mazuela

**Asociación T4
Comisión Ciudadana antisida de Bizkaia
Foro Español de Activistas en Tratamientos del VIH (FEAT)
Itxarobide**

PROGRAMA

Jueves 15 de octubre de 2009

10.00 – 11.00 El punto de vista de la comunidad de afectados sobre el trasplante hepático en personas coinfectadas.
Manejo del paciente coinfectado por VIH y VHC con cirrosis en lista de espera.

Diego García (FEAT) y Dr. Antonio Rimola (Hospital Clínic de Barcelona).

11.00 – 11.30 Inauguración

Rafael Bengoa (Consejero de Sanidad) / Xavier Franquet (FEAT) / Udiarraga García (Euskalsida)

12.00 – 12.30 Retos en el abordaje del paciente seropositivo como paradigma del enfermo crónico.

Dr. José Antonio Iribarren (Hospital de Donostia)

12.30 – 13.30 Actualización de las terapias contra el VHC
Ensayo clínico con boceprevir en personas coinfectadas por VIH y VHC.
Joan Tallada (FEAT)

15.30 – 16.45 Mesa de Coinfección por VIH y el Virus de la Hepatitis B (VHB)
Dra. Luz Martín Carbonero (Hospital Carlos III de Madrid)
Xavier Franquet (FEAT)

16.45 – 18.00 Acompañamiento a personas coinfectadas en prisión.
Vanessa Hernández Saldaña (Trabajadora Social)
Piso de acogida para presos del C.P. de Nanclares de OCA (Comisión Antisida de Álava).

Viernes 16 de octubre de 2009

10.00 – 11.00 Acompañamiento a personas en tratamiento con interferón.
Dra. Josefa Muñoz (Hospital de Basurto)
Udiarraga García (Asociación Itxarobide)

11.00 – 11.30 ESTUDIO NEAT 002: Tratamiento de la infección aguda por VHC
Diego García (FEAT/ Miembro del Grupo de Diseño del Estudio NEAT 002)

12.00 – 12.30 Prevención en Hombres que practica Sexo con Hombres (HSH)
Marco Imbert (Asociación T4)

12.30 – 13.30 Sesión de Relatoría: Resumen de las presentaciones
Gonzalo Mazuela (FEAT)

13.30 – 13.45 Clausura: Marco Imbert (Asociación T4) / Marta Pastor (Comisión Antisida de Bizkaia)

EL PUNTO DE VISTA DE LA COMUNIDAD DE AFECTADOS SOBRE EL TRANSPLANTE HEPÁTICO EN PERSONAS COINFECTADAS

Diego García (FEAT)

Antes de empezar recuerda a dos compañeros que han fallecido recientemente: Esther Inés y Enrique Durán. Hablará desde la perspectiva comunitaria en el transplante de hígado a personas coinfectadas por el virus B como por el virus C, aunque se ceñirá en la perspectiva, sobre todo, del virus C.

Todos somos conscientes de la magnitud del problema del virus C en España. En esta diapositiva podéis ver a qué nos referimos cuando hablamos de que es un problema de primer nivel en nuestro país.

Enfermedad Hepática Terminal (ESLD) Magnitud del problema en España

No. Estimado de Pacientes		No. casos
Personas con VIH*	-	140,000
VHC co-infección**	55%	77,000
VHB co-infección**	5%	7,000
Cirrosis Hepática**	8%	6,720
Estado Child-Pugh B	27%	1,814
Estado Child-Pugh C	7%	470
Candidatos a OLT	17%	1,142

* Hamers FF. Lancet. 2004; 364:83; **GESIDA/FIPSE. EIMC. 2005;23:340

FORO ESPAÑOL ACTIVISTAS EN TRATAMIENTOS

www.feet-vih-org

Feat

Estas son cifras aproximadas sacadas de varios estudios. La cifra que más nos interesa es la de candidatos a un posible transplante de órganos sólidos en España de personas coinfectadas: podría rondar las 1.142 personas. Por lo que estamos hablando de un problema importante, de primera magnitud ahora mismo en nuestro país.

En un estudio recientemente publicado¹ se habla que el número de personas que falleció a causa de la enfermedad hepática terminal ha aumentado de un 8% antes de la introducción de la terapia altamente activa frente al VIH a un 41% en el 2004, que es precisamente la época en la que nos movemos con la terapia antirretroviral altamente activa.

La enfermedad hepática terminal se ha convertido en la principal causa de muerte de las personas VIH positivas. Y si las comparamos con la población en general vemos que las muertes debido a fallo hepático es 11 veces superior, más prevalente, en personas VIH positivas. Con lo cual vemos que, evidentemente, estamos hablando de un problema de salud pública en nuestro país.

Si continuamos viendo datos, la mortalidad en lista de espera para aquellos candidatos a transplantes es también superior en personas positivas al VIH que en personas sin VIH. Y en diferentes estudios que se han realizado en varios hospitales tanto en España como en Estados Unidos, se puede observar que el

¹ Martinez E, Milinkovic A, Buira E, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. HIV Med 2007; 8:251–258.

número de personas con VIH fallecidos en lista de espera siempre supera en mayor cantidad al número de fallecidos de personas sin VIH, es decir, a los que solo están infectados por el VHC, además, con unas cifras significativamente más altas como se puede comprobar en la diapositiva de más abajo.

Enfermedad Hepática Terminal (ESLD) Magnitud del problema en España

La mortalidad en lista de espera para trasplante es superior en personas VIH+ que en VIH- cuando hay enfermedad hepática terminal establecida.

•Ciudad(País)	No.	Fallecidos	OLT
Madrid (España) ¹ - Personas VIH+	16	25%	0%
Barcelona (España) ² - Personas VIH+	13	62%	38%
- Personas VIH-	ND	~10%	~90%
Pittsburgh (PA, USA) ³ - Personas VIH+	58	36%	26%
- Personas VIH-	1,359	16%	63%

¹Maida I, AIDS Research and Human Retroviruses, 2005; ²Rimola A, personal communication; ³Ragni M, Liver Transplantation, 2005.

FORO ESPAÑOL ACTIVISTAS EN TRATAMIENTOS

www.feat-vih-org



Normalmente hay diferentes escalas para medir la progresión de la enfermedad hepática terminal, como la Meld y la Child. La Meld es una buena herramienta para predecir el riesgo de mortalidad en personas con VIH tras la primera descompensación hepática. Y se ha observado con esta escala que cuando ésta es superior a 15 el riesgo

aumenta proporcionalmente de manera muy importante. Con lo cual tras la primera descompensación hepática y si esa escala es superior a 15, el riesgo de que una persona pueda morir en los primeros 14 meses es muy alto, comparado con una persona sin VIH.

Si comparamos también la supervivencia de personas VIH positivas con cirrosis descompensada vemos que de nuevo su supervivencia es mucho más baja que en personas sin VIH. También en un estudio reciente de Pineda² se muestra como esta supervivencia después de la primera descompensación, es un 74% en VIH negativo frente a un 54% en personas con VIH al cabo de un año; un 61% en personas sin VIH frente a un 40% en personas VIH positivas al cabo de dos años; y de un 44% frente a un 25%, en cinco años.

Enfermedad Hepática Terminal (ESLD) Magnitud del problema en España

La supervivencia de las personas VIH+ con cirrosis descompensada es mucho más baja que la de las personas VIH-[*,**]. En un estudio reciente de caso control realizado en España, Pineda et al. muestran que el pronóstico de supervivencia después de la primera descompensación en personas coinfectadas es mucho peor que en mono infectados. [74%, 54% 1año; 61%,40% 2 años; 44%25% 5 años]



*Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitisC virus-related decompensated cirrhosis. Hepatology 2005; 41:779-789.

„Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. AIDS 2006; 20:49-57.

FORO ESPAÑOL ACTIVISTAS EN TRATAMIENTOS

www.feat-vih-org



Como vemos, siempre hay una supervivencia menor en personas con VIH respecto a aquellas personas que están mono infectadas por el VHC.

Si vemos las recientes recomendaciones que hace GESIDA, el Plan Nacional del SIDA y la

asociación española de hepatología sobre el tratamiento del paciente adulto

² Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitisC virus-related decompensated cirrhosis. Hepatology 2005; 41:779-789.

coinfectado por hepatitis y el VIH, vemos que en esas recomendaciones que son de septiembre de este año, se dice que los pacientes candidatos a transplante hepático deben ser remitidos a un centro de transplante. Desde la perspectiva comunitaria sabemos que no siempre es así, no siempre se cumplen estas recomendaciones. Las recomendaciones deberían ser de obligado cumplimiento o al menos intentar que se lleven a la práctica en todos los centros, pero nos encontramos que muchos compañeros tienen un peregrinaje entre el hepatólogo y el infectólogo, en los que en muchos casos parece ser que ninguno de los dos especialistas quiere hacerse cargo del paciente coinfectado. Con lo que ante estas recomendaciones que son bastante claras, la parte práctica parece no llevarse a cabo a veces y en ciertos centros cuando no hay un especialista que no termina de derivar a la persona coinfectada como candidato a transplante hepático.

Las recomendaciones señalan que en todo paciente con una cirrosis descompensada se debe plantear la posibilidad de un transplante hepático. El transplante hepático está indicado, además, en las enfermedades hepáticas avanzadas en las que no sean posibles otras medidas terapéuticas, y en las que la supervivencia esperada al año sea inferior a la que se conseguiría con el transplante. Y también añaden estas recomendaciones que con un MELD superior a 14, con una cirrosis en estadio B ó C según la escala Child-Pough, se debería considerar la posibilidad de transplante.

Existe además un documento de consenso publicado en 2005 por GESIDA/GESITRA-SEIMC, la Secretaria del Plan Nacional sobre el SIDA, la Organización Nacional de Transplante, sobre el transplante de órgano sólido en España y que la comunidad dio sus aportaciones para variar algunos de los apartados de este documento. En este documento de consenso se puede apreciar que los criterios hepáticos son los mismos y, además, hay unos criterios específicos para el VIH y algunos criterios relacionados con las conductas de riesgo.

Parece que hay un consenso generalizado sobre estos criterios.

Por otro lado, España tiene una actividad y trayectoria de transplante hepático bastante importante. En el año 2008 se alcanzaron los 1.108 transplantes de hígado, según los datos de la Organización Nacional de Transplantes (ONT). Pero cuando nos movemos al ámbito de la coinfección, vemos que en total sólo ha habido del 2002 hasta el 2009 191 transplantes a coinfectados según datos dados por FIPSE.

Si hacemos una comparación de los transplantes de hígado realizados en España en el período 2002 al 2006, con todos los centros que actualmente realizan transplantes de hígado en el Estado Español, podemos ver en la siguiente diapositiva en color marrón, el número de transplantes de hígados realizados en los diferentes centros; y en azul, el número de transplantes realizados en esos mismos centros, pero en personas coinfectadas.

Transplantes de hígado realizados en España 2002-06



Llama la atención que tengamos algunos centros en los que se han realizado muchos transplantes de hígado, como es el caso del hospital La Fe de Valencia (522 transplantes de hígado) y que en cambio solamente ha realizado hasta el año 2006, 4 transplantes a personas coinfectadas por VIH y VHC.

Y llama la atención que algunos hospitales como la clínica universitaria de Navarra ha realizado 101 transplantes entre el año 2002 y el 2006, y en cambio no ha realizado ningún transplante de hígado a personas coinfectadas.

También es cierto que no todos los hospitales se adhieren al programa de transplante a personas coinfectadas. Pero en cualquier caso, como vemos, son datos llamativos que es necesario conocer para que sepamos plantear y negociar con las autoridades competentes, porque viendo que la supervivencia es menor en personas coinfectadas mientras están en lista de espera, viendo que la supervivencia es menor tras la primera descompensación hepática, viendo que hay un número muy alto de personas que serían candidatas a transplante hepático en España (mil ciento y poco personas) y vemos estas otras cifras de personas coinfectadas y todo resulta inquietante.

¿Qué demandamos desde la comunidad a las autoridades y a todos los medios implicados en el transplante hepático?

Aumentar el número de centros participantes en el estudio FIPSE. O quizás que solamente fueran unos cuantos centros de referencia en todo el país los que realizaran transplante hepático a coinfectados. Porque así quizás nos evitaríamos situaciones discriminatorias a nivel interterritorial. Y los hospitales mejor preparados y con mejores índices de supervivencia que fueran los hospitales que se encargaran de realizar los transplantes hepáticos en España.

También sería útil entablar un diálogo con el Ministerio de Sanidad, para que hubiera un acceso igualitario en todo el territorio nacional al trasplante de hígado en personas coinfectadas.

Por otro lado, resultaría importante potenciar la labor educativa para superar actitudes discriminatorias no basadas en la evidencia hacia personas VIH candidatas a trasplante hepático. Y por supuesto, equipos multidisciplinares que puedan ayudar a reducir el número de fallecidos post-trasplante.

Habría que reducir el número de fallecidos en lista de espera, con una valoración y derivación temprana.

Dado que la supervivencia es más corta, habría que adoptar estrategias para hacer que se obtenga un trasplante de órgano sólido lo antes posible. A lo mejor, que la escala MELD fuera la más válida o la única válida y homogeneizar así el criterio para entrar en lista de espera. De esta forma se adopta el criterio que tiene que ver más con la gravedad por encima del tiempo en la lista de espera, el criterio para poder acceder a un órgano.

También sería conveniente explorar otras opciones como el donante vivo o incidir en campañas de sensibilización.

Y para reducir el número de fallecidos post-trasplante, se deberían realizar estudios prospectivos que evaluaran la eficacia de la terapia para el VHC a base de interferón pegilado y ribavirina preventiva post-trasplante y ver si de esa manera se podría reducir el número de fallecidos.

Y apoyar desde la comunidad los estudios de la reinfección por VHC post-trasplante y los mejores tratamientos para su manejo, incluyendo los nuevos fármacos que ahora están en desarrollo por las diferentes compañías farmacéuticas apoyando iniciativas como la de Sitges y la de Bruselas de este año.

Por último, queda sobre la mesa la petición de apoyar la creación de un registro internacional de casos (Case Report Form) estandarizado, que nos ayudaría a conocer mejor la supervivencia a medio (5 años) y a largo plazo (10 años) y compararla con la de la población sin VIH y tener datos muchos más fiables.

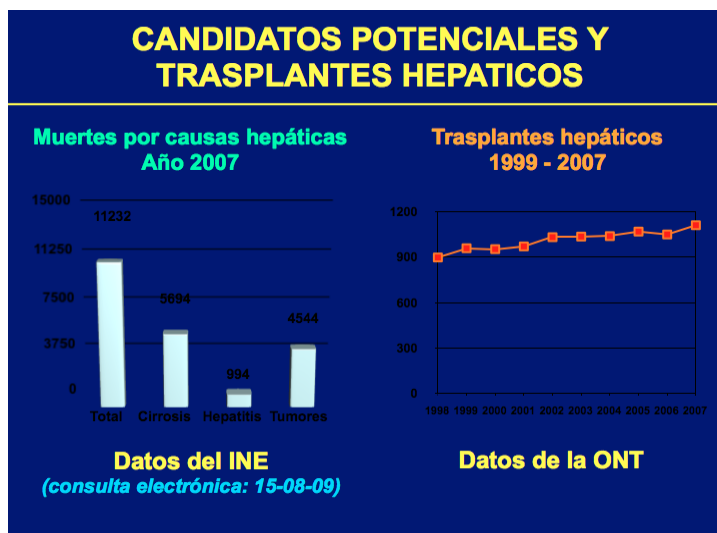
MANEJO DEL PACIENTE COINFECTADO POR VIH Y VHC CON CIRROSIS EN LISTA DE ESPERA

Dr. Antonio Rimola (Hospital Clínic de Barcelona)

Si bien el título inicial de esta charla es el indicado más arriba, para poder poner en perspectiva qué significa estar en lista de espera para un trasplante de hígado, quiero comentar cosas acerca de la selección de los candidatos.

Todo esto se mueve en un contexto de penuria. La penuria deriva de que el número de pacientes con enfermedades hepáticas importantes y, por tanto, con indicación de trasplante, es muchísimo más alto que el número de donante de hígado.

En el gráfico de la izquierda de la siguiente diapositiva se puede ver, según los datos del Instituto Nacional de Estadísticas, las muertes por causas hepáticas en España. En un año, el 2007 que son los últimos datos que hay, se mueren 11 mil personas cada año por enfermedades del hígado, predominantemente cirrosis y tumores.



Y sin embargo esta cifra de 11 mil muertes contrasta con el número de trasplantes de hígado que se hacen en España: En 2007 hubo 11 mil muertes por enfermedades de hígado, frente a tan sólo alrededor de 1100 trasplantes. La proporción entonces es de 11 a 1 o de 10 a 1. Esto obliga a muchas cosas. No tenemos hígados para todos.

En Euskadi he hecho un cálculo exactamente igual que se muestra en la siguiente diapositiva, cuya proporción también es de 10 a 1.

La discrepancia entre estas dos cifras (pacientes que necesitan un trasplante hepático frente al número de hígados disponible para un trasplante), obliga necesariamente a seleccionar a los candidatos para trasplante hepático: De aquellos 11 mil tenemos que elegir a 1 mil.



¿Quién hace esta selección?

Esta selección puede ser hecha por mucha gente: la sociedad, las autoridades sanitarias, los médicos, el parlamento, los jueces, la Unión Europea. De momento nadie ha tomado el toro por los cuernos, excepto los médicos. Y nosotros hacemos una selección de los candidatos puramente técnica. No utilizamos ningún otro dato como edad, ni condiciones, ni poder, ni economía; sólo datos médicos tangibles.

Me centraré, pues, en contar la filosofía de cómo se realiza esta selección de los candidatos. Se hace, entonces, con un balance entre dos aspectos fundamentales: uno es transplantar al paciente que lo necesita; otro es la utilidad o rentabilidad para aprovechar un recurso escaso (el hígado).

¿Cómo hacemos esto?

El criterio de necesidad, es decir, transplantar al paciente que le hace falta se hace mediante un cálculo que la probabilidad de supervivencia es superior, claramente, a la probabilidad supervivencia sin transplante.

La Sociedad Española de Transplante Hepático ha elaborado hace poco un documento de consenso que deberá de publicarse este mismo mes o en noviembre, que matiza los criterios mínimos para que un paciente sea aceptado en una lista de espera para un transplante hepático, y que tiene que ver con el criterio de necesidad, es decir, con quién necesita un transplante hepático. Implicaría tener una enfermedad hepática grave, mortal, que esté lo suficientemente avanzada para poder indicar un transplante. Esto significaría tener un signo clínico mayor de enfermedad del hígado (hictericia aguda, vientre hinchado, que vomite sangre, trastornos mentales). Además, tener un MELD -que es el resultado de una fórmula que incluye unos análisis con datos objetivos- a partir de 12. Y otra clasificación que es una combinación de datos clínicos y analíticos que es el Child-Pugh que tiene que ser de 8 puntos o más (de entre 0 y 15).

Éste es un documento nuevo que saldrá en breve y que será válido para las personas con VIH y sin VIH que necesiten transplante hepático.

El criterio de utilidad. Tenemos que tener una probabilidad de supervivencia con transplante razonablemente elevada. En España hay un consenso respecto a tener una probabilidad de supervivencia aceptable.

¿Qué se considera tener una rentabilidad aceptable?

En España lo que se considera una rentabilidad aceptable es una supervivencia superior al 50% después de los 5 años del transplante hepático. Cortamos por el 50% porque es una cifra que tenga más probabilidades de vivir que de morir.

¿Cómo se hace todo esto en la vida práctica? ¿Cómo establecemos las probabilidades de que viva el paciente? Esto se hace con una evaluación

extensiva y exhaustiva de los candidatos que incluye: evaluación de la hepatopatía; evaluación cardiocirculatoria; evaluación respiratoria; evaluación de la función renal; evaluación metabólica, y otros estudios: microbiológicos, hematológicos, neurológicos, psicológicos, sociales.

Estas evaluaciones se realizan con el objeto de ver si, además de estar indicado el transplante, pueda existir una contraindicación para ello. Entre estas evaluaciones me gustaría destacar dos por el impacto que pueda tener en la población de personas con VIH, que son los aspectos psicológicos y sociales. E incuestionable que el colectivo de personas con VIH puede tener más incidencia de problemas psicológicos o de marginalidad. Además de esto, a las personas con VIH se les evalúa que tengan el VIH bajo control: que no tengan SIDA, que sus CD4 sean superior a 100 y que la carga viral del VIH sea controlable con un tratamiento.

¿Quién toma la decisión de si se acepta a una candidato -con VIH o no- para un transplante?

Un médico valora a un paciente, atiende al enfermo y realiza todas las evaluaciones arriba mencionadas. Cuando tiene todo los datos, este caso es presentado al comité de transplante hepático, que está formado por miembros del servicio que intervienen directamente con el transplante: cirugía, medicina, anestesia, cuidados intensivos, psiquiatras, etc. Otras veces se puede llamar a otros médicos para que den su opinión, etc.

En nuestro centro, que es muy similar al resto, hay alrededor de 15 miembros fijos miembros de este consejo. Y el resultado puede ser que sí, se acepta; no, no se acepta; o bien, tenemos dudas. La proporción aproximada de los que se acepta viene a ser de un 85%; la de los que se aceptan, un 10%; y las dudas, un 5%.

Cuando hay dudas se discuten y rediscuten. Y si las dudas persisten hasta el final, se dice sí.

Una vez que al paciente se le dice sí, se pone inmediatamente en lista de espera para un transplante. Este paciente ya no compite con 11 mil, sino que compite con los que están en lista, que ya es una selección más fina.

¿Qué se hace cuando el paciente está en lista de espera?

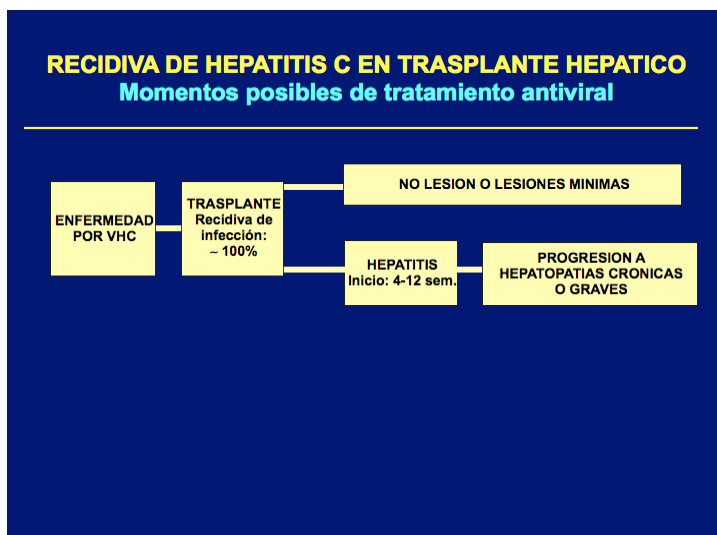
Se hace un control y tratamiento de la hepatopatía -y del VIH- con un manejo de los problemas actuales (si tiene líquido en el vientre, hay que tratarlo correctamente; si tiene hemorragia, hay que tratarlo, etc). Además, se hace una detección precoz de problemas posibles (pacientes con cirrosis con cierta frecuencia desarrollan un cáncer de hígado, con lo cual hay que hacer unas pruebas de imágenes periódicas -por lo menos cada 6 meses- para ver que no tengan un cáncer).

A los coinfectados por el VHB y VIH hay que hacer una vigilancia de la replicación viral. Que con los actuales antirretrovirales actuales para el

tratamiento del VIH se incluye algunos fármacos que también son activos para el VHB, lo que permite tener el VHB controlado. Pero hay que estar atento ante el riesgo de que el VHB se haga resistente a este fármaco que se están dando contra este virus.

Los coinfectados por el VHC o no se hace nada o se puede intentar el tratamiento antiviral mientras están en lista de espera. Y esto tiene una finalidad, ya entraremos en esta finalidad.

En la siguiente diapositiva tenemos lo que pasa con el virus con una persona que está en el proceso de trasplante hepático. El primer recuadro es el de un paciente con una enfermedad con virus C previo al trasplante, el siguiente recuadro es el mismo paciente tras el trasplante de órgano y ese virus C que está en la sangre dando vueltas se anida inmediatamente en el nuevo hígado. La infección en el nuevo hígado ocurre prácticamente en el 100% de los casos. Y qué hace este virus en el nuevo hígado. Puede no hacer nada o producir lesiones mínimas que se refleja en el cuadro de arriba; o bien, la historia clásica de un virus C en un hígado humano: una hepatitis que suele empezar a las cuatro o 12 semanas y con progresión, normalmente, a las hepatitis crónicas y, eventualmente, a cirrosis. Es decir que la historia empieza otra vez.



Pero esta historia tiene una característica tras el trasplante de hígado que es mucho más rápida en los pacientes no transplantados. Con lo cual tenemos varias opciones y es aquí donde nos centramos en la finalidad mencionada anteriormente de tratar el VHC previo al trasplante.

Tenemos una opción que es un tratamiento antiviral previo al trasplante para eliminar el VHC y que no infecte el nuevo injerto y evitar el desarrollo de una hepatitis crónica. Otra opción que tenemos es justo después del trasplante y antes de la hepatitis tratarlo en ese instante. De esto último no hay una experiencia demasiado amplia ni demasiado buena. Y finalmente, el tratamiento clásico cuando ya tenemos una hepatitis crónica como el que se hace con un paciente que no se ha hecho un trasplante.

Quisiera hacer énfasis en la lista de espera. Mientras están en lista, también es posible tratarlos. Lo que pasa es que hay que seleccionar muy bien a qué pacientes tratar contra el virus C mientras están en esta lista y quiénes no. La recomendación actual dice que se puede tratar a aquellos enfermos que tengan una enfermedad hepática no descompensada clínicamente, es decir que no tengan muchos signos clínicos: pacientes que tengan un cirrosis, pero

que está quieta, silente; o pacientes que tengan una carga viral muy baja; o que tengan un genotipo del virus C sensible al tratamiento.

El segundo aspecto a parte de todo el control de la enfermedad del hígado y del VIH, es de la lista de espera quién es el primero, quien es el segundo y quién es el último. En España y en el mundo hay un sistema inicial basado en el tiempo en lista de espera. Sin embargo, este método es muy poco justo para el paciente grave, sabemos que su expectativa de vida será cortita. Por tanto en los últimos años hay una tendencia generalizada en todo el mundo, y en España también, a utilizar sistemas basado en la gravedad: el primero será el más grave, luego el siguiente en gravedad, así hasta llegar al último menos grave.

Este es un método mucho más complejo porque implica estimar la gravedad. Con lo cual tenemos que buscar un sistema objetivo para poder seguir con este método. Este método es mucho más justo para los pacientes que están más graves, pero tiene un problema: el tiempo de espera es poco predecible y obvia que los pacientes graves lleguen bien al trasplante.

Otro sistema que se usa mucho aquí en España es un sistema mixto, que se utilizan en centros que tienen una lista de espera muy corta. Los ponen en lista según un sistema basado en el tiempo en lista, el primero será el primero que llega; pero si alguien se pone muy mal, lo ponen primero en la lista de espera.

España se mueve básicamente en este sistema mixto y en el basado en la gravedad. Y además, en las recomendaciones que saldrán este mes entrante de la Sociedad Española de Trasplante Hepático se insiste en que el mejor método es este, el basado en la gravedad.

¿Cómo estimamos la gravedad?

La gravedad la estimamos por el sistema MELD que es esta fórmula, es un número, que se calcula a partir de tres datos objetivos completamente: la bilirrubina, la protrombina (con un sistema que se llama INR) y la creatinina. De esto, con una fórmula que combina logaritmo, exponente, etc, sale un número final.

Una persona humana normal -sana- tiene un MELD de 5 o 6. Una persona cirrótica avanzadísimo, prácticamente agónico tiene un MELD superior a 40.

Este MELD se diseñó en Estados Unidos porque estima muy precisamente el pronóstico a tres meses vista. El MELD de hoy sirve para calcular la probabilidad de supervivencia a tres meses. Este es el dato fundamental con el que priorizamos a un paciente según su gravedad.

Este sistema funciona perfectamente para personas con un cirrosis hepática avanzada. Sin embargo, se le escapan otras enfermedades que no valen. Las principales excepciones a este sistema son: el cáncer de hígado (hepatocarcinoma), el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar. A estos pacientes se le añaden punto extras de MELD.

A pesar de todo esto, de la selección cuidadoso del candidato, según la Organización Nacional de Transplante el número de muertes en lista de espera es de un 7% (datos del 2008). Pero además salen de la lista por aparición de contraindicaciones para el transplante hepático o progresión tumoral un 4% de los pacientes que están en esta lista de espera. Estamos hablando de un total de un 11% con una sentencia de muerte.

En resumen:

- Hay que hacer una selección de candidatos de forma mandatoria debido a la desproporción entre el elevado número de pacientes y el escaso número de donantes.
- Hay que hacer una selección según el criterio de “necesidad” para el paciente y el criterio de “utilidad” para el hígado donado.
- La evaluación exhaustiva de los candidatos a transplante es fundamental, así como un control, tratamiento y prevención durante la lista de espera.
- La tendencia actual de priorización de pacientes en lista de espera se está haciendo según la gravedad (escala MELD).

Discusión:

¿Qué dificultad hay para que exista la lista de espera, teniendo en cuenta el personal médico y recursos? ¿Qué capacidad hay para hacerlo?

La capacidad está garantizada. Si hubiese hígados suficientes, la capacidad de profesionales está disponible a todas horas.

RETOS EN EL ABORDAJE DEL PACIENTE SEROPOSITIVO COMO PARADIGMA DEL ENFERMO CRÓNICO

Dr. José Antonio Iribarren (Hospital de Donostia)

El pronóstico de los pacientes desde la aparición del VIH ha cambiado radicalmente en base a dos factores: la carga viral como modulador de la eficacia y la aparición de fármacos de nueva generación.

Desde la aparición de la enfermedad, y debido a la mejoría en el pronóstico, el modelo asistencial ha ido cambiando: inicialmente las infecciones oportunistas condicionaban los ingresos largos y con múltiples complicaciones; posteriormente, se pasó a plantear ingresos domiciliarios y, finalmente, hubo un cambio del modelo asistencial con la creación de hospitales de día y espacios para reagudizaciones.

Con la aparición de los nuevos fármacos antirretrovirales el pronóstico del paciente con VIH mejoró enormemente. Así desde su publicación (NEJM, 1998) hasta ahora, al ir aumentando el uso de la terapia antirretroviral ha ido

asociado a una disminución de las infecciones oportunistas y de la mortalidad por SIDA.

Los datos presentados sobre la mortalidad en el Hospital de Donostia, es de un 2% anual y las causas más frecuentes son por infecciones oportunistas relacionadas, muerte inesperada y por hepatopatía.

Al analizar la mortalidad por infecciones oportunistas, la tasa era mayor en los pacientes controlados con mal cumplimiento terapéutico (falta de adherencia, etc.), siendo la tasa total de mortalidad en pacientes con seguimiento adecuado de 0,4 por mil anual.

¿Qué futuro tiene el paciente con VIH en el contexto actual?

El cambio que se ha producido en el pronóstico durante los últimos años, conlleva un planteamiento diferente en el seguimiento de los pacientes:

1- La pérdida de seguimiento. Una de las condiciones para el éxito en el paciente VIH son el seguimiento y la adherencia adecuada, como en cualquier otra enfermedad crónica. Probablemente en el caso del paciente con VIH, hay más conciencia de las consecuencias de un buen seguimiento y adherencia que en otra enfermedad crónica, como por ejemplo, la diabetes.

Diversos autores han publicado en los últimos años la importancia en el seguimiento y la adherencia de los pacientes, como por ejemplo uno de los trabajos más recientes publicados (De Lima y colaboradores, 2009), en los que se muestra que pacientes con adherencia al tratamiento menor del 95% tiene una mortalidad mayor que aquellos con una adherencia superior.

Uno de los motivos por los que el paciente abandona el seguimiento es la intolerancia ante el uso de fármacos (efectos secundarios, etc.), que puede llegar hasta el 50%. A ese aspecto varias medidas desde el punto de vista asistencial son:

- consulta telefónica de enfermería de fácil acceso para evaluación de posibles efectos adversos
- llamada al paciente que no acude
- seguimiento intermedio especial de pacientes complejos o con antecedentes de abandono

Trabajar en la adherencia además resulta rentable, ya que el paciente fracasado tiene un índice de coste mayor.

2- El diagnóstico tardío. En unos datos presentados por el Dr. Iribarren se mostraba como el 43% de los nuevos diagnósticos ya cumplían criterios de SIDA, con una tasa de ingreso mayor (67 % frente a 14 %; $p < 0,0001$) y mayor mortalidad (12 paciente/año frente 0 paciente/año).

3- La mortalidad y otras patologías asociadas. Actualmente la mortalidad relacionada con el VIH es sólo del 30% (principalmente en los pacientes sin buen seguimiento), y la tasa es de 2 pacientes por mil anual; sin embargo, el

70% está relacionada con otras causas: hepatopatía, factores cardiovasculares, tumores.

Existen múltiples publicaciones sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con VIH. No obstante Philips y colaboradores, (AIDS, 2008), publicaron como el riesgo de otras patologías (renales, cáncer no relacionado a SIDA, hepatopatía) era claramente menor en pacientes con buenos niveles de CD4. Esto no es tan claro, sin embargo, con la patología cardiovascular.

En un trabajo más reciente Marin y colaboradores (AIDS, 2009), demostró que la mayoría de muerte no relacionadas con SIDA estaban relacionadas con la inmunodeficiencia, de ahí la importancia de evitarla.

Además existen otras patologías asociadas, probablemente, más en relación con cierto envejecimiento precoz, como el aumento de osteopenia.

Todo esto supone un reto asistencial desde el punto de vista del modelo a seguir y del contenido de las consultas. El Dr. Iribarren propone no sólo centrarse en la adherencia y la prevención, en el seguimiento de la co-infección por VIH y hepatitis virales o tuberculosis, o del paciente cirrótico; sino que en el futuro se han de plantear otras cuestiones relacionadas con el seguimiento crónico: el riesgo cardiovascular, la coexistencia de EPOC, la valoración de osteopenia / osteoporosis, o la aparición de deterioro cognitivo.

Discusión:

¿Cuándo se refiere al futuro de los pacientes con VIH hay un sector que usted mencionó en relación al concepto de envejecimiento precoz, nos podría ilustrar a qué se refiere con este concepto?

Hay algunos expertos que opinan que el VIH sería un virus capaz de producir un cuadro de inflamación crónica y, que ese cuadro de inflamación crónica, podría influir en muchas enfermedades crónicas incluida en ella el “envejecimiento precoz”. Este cuadro estaría probablemente definido por la aparición más precoz de algunas enfermedades crónicas; es decir, una cardiopatía isquémica que en otro contexto podría aparecer en diez años más tarde, aparece 5 años antes. Probable efecto inflamatorio del propio VIH que justificaría el exceso de algunas cosas que se ven, que no estarían directamente relacionadas con el VIH o con las infecciones oportunistas; y que probablemente tengan que ver con el grado de inmunodepresión.

En la metodología de la medicación y la adherencia, ¿han estudiado el sistema de alimentación y vivencia de las personas para evitar el estrés que causa el mayor descenso de las defensas?

Un aproximación sistemática, seguro que no. Lo que sí es cierto es que hay fármacos que se toleran mucho mejor con alimentos que sin ellos. No perdáis de vista que en la consulta nuestra somos los médicos que somos y una enfermera de la consulta y muchas veces hay que priorizar a qué se dedica uno. En este sentido, parece claro que es prioritario profundizar en la pérdida de seguimiento, a pesar de que hay otras cosas más que también hay que estudiar, pero que no llegamos.

También quería matizar que en todos los enfermos crónicos hay que matizar las poblaciones vulnerables. Y hay que intentar trabajar en colaboración con otras entidades que se dedica a que esta población que puede tener mejor acceso a la medicación, es de agradecer.

¿Cuál es la repercusión o la importancia que puede tener la reinfección en el paciente con VIH?

Se ha especulado mucho con eso. Una recomendación que nosotros siempre damos es seguir usando el preservativo a pesar de que las dos personas en una pareja estén infectadas por VIH. Y se ha teorizado mucho sobre el riesgo de que si una pareja en la que los dos miembros están infectados y con una carga viral detectable, hasta qué punto uno le puede pasar a otro algún tipo de subtipo de virus diferente y pueda reinfectarse y ser importante, en la realidad la gente que viene a cuidados prácticamente el 90% está indetectable. Entonces esto probablemente sea más una descripción teórica que real.

ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS CONTRA EL VHC: ENSAYO CLÍNICO CON BOCEPREVIR EN PERSONAS COINFECTADAS POR VIH Y VHC

Joan Tallada (FEAT)

Me gustaría empezar haciendo una pregunta a la audiencia. ¿Cuántas personas en la sala hay que viven o han vivido con el virus de la hepatitis C? [Respuesta de la audiencia: 14] ¿Cuántas de estas personas han seguido tratamiento del VHC? [Respuesta de la audiencia: 8] ¿En cuántas personas se ha eliminado la hepatitis C (es decir, ha tenido una respuesta viral sostenida o aclaración espontánea)? [Respuesta de la audiencia: 6].

Es decir, de 14 personas que hay en la sala que en algún momento de su vida han vivido con VIH o siguen viviendo con VIH y hepatitis C, sólo 6 que sería poco menos del 40% han conseguido eliminar el virus de la hepatitis C bien de forma espontánea o por el uso de tratamiento. Tenemos una representación en esta sala de personas con VIH y hepatitis C que nos permite entender por qué es tan importante tener nuevos tratamiento para la hepatitis C. Y los necesitamos porque los actuales tratamientos no están funcionando como nos gustaría en las personas co-infectadas.

Esta mañana hemos visto que la enfermedad hepática es una de las principales causas de fallecimiento de las personas con VIH. Y como el objetivo de la comunidad que está hoy aquí reunida es conseguir que las personas con VIH y hepatitis C vivan el máximo de tiempo con la mejor calidad de vida posible, es muy importante que trabajemos para que los nuevos fármacos para el VHC que están en desarrollo sean eficaces, seguros y accesibles para las personas que más lo necesitan, entre ellas las personas co-infectadas por el VIH y VHC.

Me gustaría hacer un repaso sobre cuál es la situación, basándome en una presentación de nuestra amiga, colega y gran activista Tracy Swan de Nueva York, que en otras ocasiones estuvo aquí en estas jornadas.

El objetivo del tratamiento para el VHC, sea en una persona con VIH o sin VIH, es conseguir deshacerse de forma permanente del virus, lo que se denomina en la jerga médica “Respuesta Viroológica Sostenida (RVS)”. La RVS quiere decir que el VHC no se detecta en la sangre 6 meses después de haber finalizado el tratamiento para la hepatitis C. Esta respuesta virológica es duradera (superior a 10 años), reduce la enfermedad hepática y la mortalidad, con independencia del impacto del VIH.

Con esto se cree que el virus ha “desaparecido” del organismo. No podemos decir que al 100%, porque el VHC podría estar escondido en algún sitio, pero las pruebas nos indican de forma reiterada que el virus no se encuentra, que ha desaparecido.

Un tratamiento de éxito para la hepatitis C funciona de dos maneras:

- 1) Eliminando las células infectadas, es decir, los hepatocitos que tiene el VHC.
- 2) Bloqueando la replicación viral del virus de la hepatitis C de manera que no produzca nuevas copias del VHC y, evitando con esto, que se infecten nuevas células.

Este es el éxito y así se ha demostrado cuando se usa interferón y ribavirina cuando funciona, que no siempre funciona.

Básicamente lo que ocurre con el interferón y la ribavirina. Es que el centro pivotal de la terapia es el interferón. El interferón estimula el sistema inmunológico para que elimine las células infectas y la ribavirina le ayuda evitando o ayudando, porque bloquea la replicación del virus e impide que nuevas partículas virales infecten a nuevas células.

Para que la terapia tenga éxito, el tratamiento de la hepatitis C debe suprimir al virus lo más rápido posible y mantenerlo suprimido a lo largo del período de tratamiento.

Las dosis de ribavirina que se empezaron tomando eran relativamente bajas (800 mg tres veces al día); hoy se dan 1.200mg e incluso más, ¿por qué? Lo que se intenta es que la carga viral de la hepatitis C que es más alta que la del VIH, especialmente en personas co-infectadas, baje lo más rápido posible, de manera que el trabajo que tenga que hacer el interferón es mucho más sencillo.

Muchos estudios demuestran que la velocidad de eliminación de la replicación del virus de la hepatitis C es un factor que predice el éxito del tratamiento. En otras palabras, cuanto más rápido se haya eliminado el VHC más probabilidad habrá de obtener una RVS.

También es importante mantener una respuesta viral sostenida a lo largo del tratamiento.

El tratamiento actual puede ir de las 12 semanas en personas mono infectadas (personas que sólo tienen VHC y un genotipo más fácil de tratar como el 2 o 3) hasta las 72 semanas (normalmente en personas co-infectadas por VIH y VHC de genotipo 1).

La eficacia está en torno al 52% y depende de varios factores y en personas co-infectadas la eficacia puede ser inferior aún. Incluye efectos secundarios como gripe, problemas hematológicos, neuropsiquiátricos. Puede ser un tratamiento muy agotador, a veces, con riesgo para la vida. Y los fármacos actuales para el tratamiento del VHC son interferón pegilado alfa-2b (PegIntron®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®) y ribavirina.

En la siguiente diapositiva se puede apreciar hasta qué punto funciona el tratamiento en personas sólo con VHC y en personas coinfectadas por VIH y VHC:

¿Hasta qué punto funciona el tratamiento en personas con VHC (sólo) y en personas con VIH/VHC?

Datos de ensayos clínicos; de 24 a 48 semanas de PEG-IFN + RBV

	RVS, todos los gen.	RVS, genotipo 1	RVS, gen. 2 y 3
HCV sólo	56% - 61%	42% - 44%	70% - 82%
VIH/VHC	27% - 44%	14% - 38%	53% - 73%

(Carrat et al; JAMA 2004; Chung et al; NEJM 2004; Fried et al; NEJM 2002; Manns et al; Lancet 2001; Laguno et al; AIDS 2004; Torriani et al; NEJM 2004)

Feat UNA UNIÓN DE ESPECIALISTAS EN MANEJO DEL VIH

Estos datos muestran claramente que necesitamos nuevos tratamientos para el VHC. Necesitamos una mejor terapia de primera línea, es decir, para quien nunca ha tomado tratamiento para la hepatitis C; para personas que no toleran o tienen menos probabilidades de respuesta al actual tratamiento estándar y/o necesitan con urgencia un tratamiento más efectivo:

personas co-infectadas, personas con el genotipo 1 de la hepatitis C y/o alta carga viral, personas con enfermedad hepática avanzada y personas candidatas a transplante o ya transplantadas.

También necesitamos mejores terapias de segunda línea, es decir, para personas con experiencia en tratamiento para el VHC y que no han tenido éxito en este tratamiento, persona que han generado resistencia a la actual medicación para el VHC. Esta es una población que crece con mucha más rapidez.

Por otro lado, también hay que tratar el daño hepático, no sólo el virus, con agentes para que la fibrosis revierta o se detenga.

¿Cuál es la situación en el 2009 respecto a los nuevos tratamientos?

Al menos por ahora, el interferón se seguirá manteniendo como el centro pivotal de la terapia, porque estimula el sistema inmunológico. Y junto con el interferón, la ribavirina, que aumenta la RVS y reduce la probabilidad de

recaídas. Los nuevos fármacos que se están desarrollando actualmente tendrán que emplearse, al menos de momento, en combinación con los existentes.

Muchos fármacos en investigación se han interrumpido debido a los efectos secundarios que habían generado, ineficacia o inviabilidad económica.

Pese a lo anterior, hay dos fármacos pertenecientes a la familia de los inhibidores de la proteasa (IP) que están actualmente en fase III de estudio, que aunque se han desarrollado sólo en personas mono-infectadas (sólo con VHC), se espera que a finales de 2009 comience la fase de inscripción de personas coinfectadas por VIH y VHC en los ensayos también en fase III.

También hay muchos otros más candidatos pero que aún están en fase preclínica.

En el tratamiento de la hepatitis C en el futuro hay una cantera que está llena de antivirales orales. Estos fármacos tienen como diana diferentes fases del ciclo vital del VHC y, además, pueden abreviar la duración del tratamiento -según datos de algunos ensayos clínicos en mono-infectados- e incrementar la RVS. La resistencia farmacológica puede ser pre-existente y puede desarrollarse rápidamente durante el tratamiento.

Los nuevos antivirales tendrán que detener la replicación viral del VHC y aclarar las células hepáticas infectadas. La gran pregunta es si se conseguirá esto sin el uso de interferón.

Entre los candidatos para el futuro tratamiento del VHC figuran inhibidores de la proteasa y de la polimerasa del VHC, otros antivirales (como los inhibidores de la NS5a), inhibidores de la entrada, nitazoxanida, inmunomoduladores, nuevos interferones, anticuerpos monoclonales, vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos y el cardo mariano, entre otros.

¿Qué pasa con el diseño de ensayos clínicos (especialmente para personas coinfectadas)?

Hay problemas de interacciones entre fármacos que implican:

- Problemas de toxicidad que se superponen (anemia). Los nuevos fármacos para la hepatitis C producen anemia, la ribavirina también produce anemia y habría que prestar especial cuidado a esto.
- Confusión de dosis (dos frente a tres veces al día) de la RBV con los nuevos antivirales, sin contar con los otros fármacos que la gente pueda estar tomando.
- Resistencia farmacológica previa: se ha encontrado en personas que nunca antes han tomado un IP del VHC. Las personas coinfectadas tienen habitualmente una carga viral del VHC mucho mayor, lo que la hace mucho más propensa a resistencia basal frente a los nuevos antivirales para la hepatitis C. La resistencia se desarrolla mucho más rápidamente en

personas con genotipo 1a del VHC (en comparación con el genotipo 1b del VHC): con lo cual se necesitan fármacos específicos para el genotipo 1a.

Tenemos los inhibidores de la proteasa del VHC cuyas complicaciones se explican a continuación:

- Las mutaciones de resistencia pueden estar presentes en las personas naive a los tratamientos que tienen genotipo 1.
- Si se toma un IP del VHC en monoterapia, la resistencia se desarrolla muy rápidamente, en pocos días.
- Algunos estudios de Fase I han mostrado que incluso se han acortado a ≤ 3 días, es decir, que aparecen resistencia al cabo de los dos días de haber tomado el fármaco.
- Preocupación con la resistencia cruzada.
- La actividad de algunos IP para el VHC puede ser específica por genotipo del VHC.
- La anemia podría ser un efecto adverso de toda la clase -además de otras toxicidades (exantema, digestivo-intestinales).
- La duración del tratamiento con los IP puede ser variable.
- Las diferentes estrategias utilizadas de intervención hasta ahora en los ensayos clínicos hacen difícil las comparaciones y ver si uno es mejor que otro.

Como hemos hablado antes tenemos dos candidatos en fase III Boceprevir (Schering-Plough) y Telaprevir (Vertex/Tibotec). Pero, además, hay otros ensayos clínicos en fases más tempranas en los que se intenta mostrar eficacia y seguridad para el tratamiento del VHC y, así, ampliar las opciones terapéuticas actuales al tratamiento del VHC:

Fase I	Fase II
ABT 450	BI 201335
ACH 1625	ITMN 191/R7227*
IDX 316	MK 7009
PHX 1766	SCH 900518*
VX 813	TMC435350
VX 985	

*También se estudia potenciado con ritonavir

Como os he explicado, es muy importante que los IP no se den solo porque pueden generar resistencia de forma rápida. Entonces las estrategias de tratamiento serían:

- RBV puede necesitar entre 4 y 6 semanas para llegar a los niveles terapéuticos (conocidos como "niveles estables").
- Estimulación de la respuesta inmune con interferón.
- Conseguir que la carga viral esté baja antes de añadir un tercer medicamento que pueda reducir el riesgo de resistencia.

- Es muy importante que en el contexto actual de uso del interferón más ribavirina comprobar que estos fármacos estén funcionando, porque si no, al introducir el nuevo fármaco sería como tratar a un paciente con monoterapia y el riesgo de generar resistencia con monoterapia es muy elevado.

Cada vez se está poniendo más una estrategia llamada estrategia de inducción. Esto es dar interferón y ribavirina durante cuatro semanas, tras las que se comprueba que estos dos fármacos están teniendo efecto y entonces añadir el nuevo inhibidor de la proteasa.

Pero lo que genera más polémica es que al pasar estas cuatro semanas y demostrar que el interferón y la ribavirina están teniendo efecto, quizás no sea tan importante añadir un nuevo inhibidor de la proteasa. Porque si a las cuatro semanas de uso de estos dos fármacos combinados el VHC se hace indetectable, las probabilidades de que sólo con eso tengas una RVS son muy altas.

Respecto a los nucleósido/nucleótido para tratar el VHC, tiene la particularidad de ser activo en todos los genotipos del VHC, con una alta barrera genética y en los que la resistencia es menos probable. Estos son los que se están investigando actualmente:

Fase I	Fase II
IDX 184	R7128 IDX 184

Hay otros antivirales en investigación, como los no nucleósidos, que se están desarrollando para tratar de forma específica a genotipos del VHC; y otros más que se muestran en la diapositiva siguiente:

Otros antivirales

- Inhibidores de NS5A**
 - BMS-790052: Fase II: el primero en su clase, posible resistencia cruzada
 - AZD7295 and AZD2836 Fase I
- Inhibidores de NS4B**
 - clemizol: aprobado como antihistamínico; fase I
- Inhibidores de microRNA**
 - SPC3649, fase II se espera en 2009
- Inhibidores de la entrada**
 - ITX5061; fase II se espera en 2009
- Inhibidor de la Alfa Glucosidasa**
 - Celgosivir: Fase II

Feat

Voy a retomar el estudio realizado con el fármaco boceprevir en coinfectados. Se trata de un IP del VHC que ha sido estudiado en mono infectados y que es

utilizado junto a interferón y ribavirina: la mejora en la RVS es modesta y todavía hay interrogantes por despejar.

Boceprevir será el primer fármaco de la nueva generación de antivirales para la hepatitis C en testarse en personas con VIH. El primer ensayo será en personas con VIH que nunca hayan tomado antes IFN + RBV. Los participantes (99) deberán tener carga viral del VIH indetectable y más de 200 CD4; su estado hepático deberá ser estable (no muy avanzado). Además, Se utilizarán dos grupos: uno de IFN+RBV+Placebo y otro IFN+RBV+BCP. El boceprevir (y el placebo) se añadirán a la 4 semana (terapia de inducción).

Y sólo una última cosa para recalcar el papel del activismo. La situación previa: los ensayos de fármacos para la hepatitis C en coinfectados se hacían post-comercialización.

EATG impulsó, junto con organizaciones españolas, un debate entre activistas, investigadores, médicos, autoridades sanitarias y compañías farmacéuticas para cambiar esta situación. De ahí surgieron dos encuentros en Sitges (2007 y 2008) de las que surgieron aspectos tan importantes como los siguientes:

- Impacto sobre las guías europeas de desarrollo clínico de nuevos fármacos para la hepatitis C.
- Schering-Plough, Tibotec y Roche acuerdan iniciar discusiones de conceptos y diseños clínicos.
- Nuevo encuentro previsto: 19-22 noviembre 2009, Bruselas.

Discusión:

Sobre la RVS he leído datos bastante negativos que dicen que en cinco años tan sólo el 2% de los que han alcanzado una RVS tras el tratamiento para el VHC, siguen con RVS, el resto no.

Nunca había escuchado ese dato, más bien todo lo contrario. Todos los estudios que conozco sobre la RVS al final del tratamiento, indican que tienen una alta perdurabilidad del 100%. Solo conozco un estudio que cuestiona eso, que plantea lo que tú comentas pero al revés, solo un 2% de estos pacientes no tienen esta RVS. Si tienes ese estudio, me gustaría que me lo hicieras llegar. Un estudio así habría hecho tirar por el suelo todos los esquemas de tratamiento del VHC.

Con ánimo de dar esperanza a aquellas personas que han sido tratadas, quisiera dar otro punto de vista que tiene que ver con el dinero de los laboratorios. Y en este sentido apuntar que las compañías farmacéuticas querrán impulsar una comercialización lo más pronto posible de estos fármacos y esto daría esperanza para que muchas personas coinfectadas puedan tratarse. El trozo de la tarta que tienen por el tratamiento para el VHC es muy amplio.

Habría que matizar lo que dices, ese pedazo de tarta es grande en mono infectados, y no tan sabroso en coinfectados. Con lo cual las compañías farmacéuticas no van a arriesgarse en hacer una investigación que luego va a

poner en peligro la comercialización de un fármaco que, como ya bien decías, tienen un mercado importante en mono infectados.

Si dejamos que las cosas sigan su curso normal, ellos van a fijarse en el trozo de tarta pequeño. Nuestra labor sería que no sólo miren a ese mercado grande, sino que miren también este otro trozo, que al fin y al cabo no es tan pequeño, que es el de los coinfectados. Es decir, nuestra labor está en que prevalezcan los derechos de las personas a un acceso al fármaco por sobre el interés comercial.

¿Hay diferencias entre el PegIntron y el Pegasys?

Los estudios desde mi punto de vista no son concluyentes y no han podido demostrar que uno sea superior al otro o inferior a otro. Los estudios están impulsados por las compañías farmacéuticas y a pesar de eso, no terminan de ser concluyentes, además que la metodología empleada para estos estudios es diferente entre unos y otros estudios. Hay incluso estudios independientes que establecen que no hay diferencias.

COINFECCIÓN POR VIH Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

Dra. Luz Martín-Carbonero (Hospital Carlos III de Madrid)

La hepatitis B es una infección que lleva muchos años en el mundo. Se ha logrado aislar en una momia con más de 500 años el virus de la hepatitis B y persiste sobre todo en el sudeste asiático y en África.

El virus de la hepatitis B está compuesto por DNA. Su ciclo vital tiene una característica fundamental cuando se hace una infección crónica y es que se mete dentro del núcleo celular que es lo que le pasa al VIH, que también se mete dentro de la célula. Erradicarlo de ahí es casi imposible. Al hacerse crónica el VHB es una enfermedad casi imposible de tratar.

Es frecuente en Africa, sudeste asiático, algunos países de Sudamérica y del este asiático. En España tiene una prevalencia intermedia. Tiene una gran ventaja, y es que se tienen vacunas frente a él. Desde hace 12 ó 15 años se está poniendo esta vacuna a todos los niños.

El VHB tiene diferentes genotipos. En España existe el genotipo A (con buen pronóstico y responde mejor a tratamiento, que se transmite sobre todo por la vía sexual), y el genotipo D (que se suele adquirir por uso de drogas y es más difícil de tratar).

La hepatitis B tiene diferentes estadios y se puede pasar de un estadio al otro. El VHB se infecta, cuando hay un buen sistema inmune, se cura y desaparece el virus para siempre. Pero en un 5 o 10% de la gente se va a convertir en crónico, eso significa el que el VHB se ha metido en la célula. Cuando el virus se mete, vamos a encontrar en sangre el antígeno Australia. Puede haber una hepatitis crónica que no replican el virus de la hepatitis B, no hay que tratarles,

pero sí que hay que controlarlo. Las personas que tienen este tipo de VHB se les llama portador asintomático.

Después está el VHB que se replica en sangre, esto es lo que se llama hepatitis B crónica replicativa y puede acabar en cirrosis o cáncer de hígado. Y dentro de esto hay un antígeno el antígeno HBeAG+ y el antígeno HBeAg-. Estos antígenos son una serie de sustancias que segrega el virus, partículas virales, que la podemos detectar o no en sangre, y según la detectemos o no, la hepatitis vírica va a ser más o menos grave.

En la siguiente diapositiva podemos ver lo que nos dicen los diferentes resultados después de que una persona se realice una prueba para detectar el VHB:

MARCADORES DEL VHB		
HBsAg	Antígeno Australia	El paciente está infectado
HBcAc	Anticuerpos frente al VHB	El paciente ha estado o está en contacto con VHB
HBeAg	Antígeno e	Implica replicación, pero no es necesario que exista si hay replicación
DNA-VHB	Carga viral VHB	Hay virus en sangre, está replicando

Es VHB es muy contagioso, a diferencia del VIH que no lo es. El 30% de las heridas superficiales pueden causar la transmisión del VHB. Se transmite por vía sexual, vertical (de madre a hijo durante el embarazo), persona a persona sin que sea contactos tan cercanos, compartir drogas endovenosas, nosocomial (material quirúrgico, sangre contaminada, etc),

tatuajes, piercing.

En los niños casi siempre la hepatitis B la fase aguda suele ser asintomática, pero en un 5% de ellos puede llegar a ser fulminante. El VHB es crónica en niños en un 90% al tener un sistema inmune poco desarrollado, en adultos no tanto.

Hasta un 20% de los pacientes que habían sido portadores asintomáticos pueden acabar desarrollando el VHB, es decir, que en un determinado momento de sus vidas, el VHB comienza a replicarse lo que puede conllevar a un cáncer hepático o a una cirrosis.

He dicho antes también que dentro del VHB crónico teníamos un antígeno HBeAg- y un HBeAg+. Las personas que tienen un VHB cuyo antígeno HBeAg- pueden desarrollar una hepatitis B mucho más grave, por lo tanto, hay que controlarle más, hay que tratarle antes. Entre un 2 y 10% anual acabarán teniendo una cirrosis y una vez que hay cirrosis entre un 3 y 5% va terminar descompensándose. Y una vez que hay cirrosis la probabilidad de muerte es elevada.

Además los pacientes con VHB tienen mucho más probabilidad de desarrollar un cáncer hepático, en cuyos casos no se alcanza a tener una cirrosis.

Los factores que se relacionan con la progresión a cirrosis son la replicación viral, HBeAG +/-, coinfección por VHC/Delta, edad, sexo, transaminasas. Y entre los factores externos el uso de alcohol.

La importancia de la carga viral del VHB, es mucho más alta que la del VIH. Los que tienen una carga viral más alta, más importante es que se trate antes porque de lo contrario se desarrollará cirrosis.

Respecto al hepatocarcinoma, es un tumor claramente relacionado con la cirrosis y las hepatitis víricas. Suele aparecer de forma silente, en pacientes con cirrosis pero que todavía no se han descompensado. El VHB es el segundo carcinógeno mundial en importancia tras el tabaco (CDC). Causa entre el 60-80% de todos los cánceres primarios.

Qué pasa con la hepatitis B cuando se junta con el VIH. Entre un 6 y 10% de los pacientes VIH positivos tiene VHB crónica. En España un 5% de los pacientes con VIH tienen VHB crónica y un 3% de los pacientes con VIH tienen VHC y VHB.

Las características de la infección por VHB en pacientes con VIH son:

- Mayor probabilidad de cronificación
- Cargas virales más altas
- ALT más bajo
- Menor grado de inflamación en la biopsia
- Más fibrosis en la biopsia
- Peor pronóstico clínico
- Peor respuesta al tratamiento
- Más frecuencia de patrones serológicos anómalos (HBcAc alone)

Según datos de la cohorte EuroSIDA, las personas con VIH que tienen VHB crónica se mueren más que las personas que no tienen el VHB.

El tratamiento antirretroviral reduce el riesgo de fallecimiento en personas con VIH y VHB crónica, por lo tanto, el tratamiento antirretroviral es bueno para el VIH y para la hepatitis B y C.

Diagnóstico serológico

Hay que pedir diagnóstico serológico a todos los pacientes con VIH para saber si tienen VHB. Si el paciente no tiene antígeno Australia, el paciente no tiene hepatitis B.

En la siguiente diapositiva se puede apreciar cómo se realiza el diagnóstico serológico según los resultados de las analíticas:

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DEL VHB

	HbSAg	HbCAc IgM	HbCAc IgG	HbSAc
No hepatitis	-	-	-	-
Hepatitis pasada	-	-	+	+
Vacunado	-	-	-	+ > 10
Hepatitis B Aguda	+	+	-	-
Hepatitis B Crónica	+	-	+	-

Sobre las opciones de tratamiento habría que saber si se tiene o no que tratar el VHB. Fármacos frente al VHB. Si se quiere tratar solo el VHB tiene que darse una medicación que tenga únicamente actividad frente al VHB y ningún tipo de actividad frente al VIH.

FÁRMACOS FRENTE AL VHB

Registrados	En desarrollo
<ul style="list-style-type: none"> ■ Interferon-alpha ■ PEG-Interferon ■ Lamivudina ■ Adefovir ■ Entecavir ■ Telbivudine (L-dT) ■ (Emtricitabine) † ■ (Tenofovir) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Clevudine (L-FMAU)

En la siguiente diapositiva se puede ver los diferentes fármacos que están actualmente disponibles para el tratamiento del VHB:

- Entecavir tiene poco efecto, pero suficiente para generar resistencias en el VIH. No darlo en monoterapia.

- Telbivudina tiene resistencia cruzadas con 3TC para el VHB y una barrera genética intermedia. También podría tener cierta actividad frente al VIH

El objetivo del tratamiento para el VHB es conseguir una carga viral indetectable. Si logramos que la carga viral sea indetectable, si logramos que la carga viral sea indetectable evitamos la progresión del VHB hasta el hepatocarcinoma o la cirrosis. La experiencia con el tratamiento del VHB en personas con VIH es bastante buena.

La vacunación contra el VHB en personas con VIH es mucho menos eficaz que en personas sin VIH. Como puntos a destacar es que hay que vacunar, hay que controlar el VHB aunque no sea crónico y realizar analíticas del VHB de forma seguida.

COINFECCIÓN POR VIH Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

Xavier Franquet (FEAT)

El VHB es un virus que infecta a las células del hígado. Tiene una alta tasa de aclaramiento espontáneo en la población general (95%). Muy inferior en las personas con VIH. Muy poco probable en niños infectados al nacer (10%). Puede reproducirse en grandes cantidades sin provocar daños durante muchos años.

Con el tiempo en una de cada cuatro personas el sistema inmunitario reconocerá la infección y se activará produciendo lesiones (fibrosis, cirrosis).

Normalmente no tiene síntomas, pero sí en la fase de la infección aguda, entre uno tres meses después de la infección, y se da del 30 al 50% de los casos. Pueden incluir: náuseas, vómitos, pérdida de apetito, fiebre, fatiga, dolor abdominal y articular, inflamación del hígado e ictericia.

Se calcula que hay unas 350 millones de personas viviendo con hepatitis B crónica. 450 mil en España. Es un problema de salud mundial. A escala mundial, el 50% de los casos de cirrosis y el 30% de los cánceres hepáticos están relacionados con el VHB. Cada año mueren unas 500.000 personas en todo el mundo.

El tratamiento no erradica el virus, pero puede mantener la carga viral del virus de la hepatitis B indetectable. El virus muta y desarrolla resistencia, lo que hace necesario el desarrollo de nuevos fármacos. El acceso al tratamiento es desigual en diferentes partes del mundo.

Se calcula que en el mundo un 10% de las personas con VIH tienen hepatitis B crónica, lo que equivaldría a más de 3.5 millones de personas. En España se calcula que cerca de 10 mil personas con VIH podrían tener VHB crónica.

La transmisión del VHB se produce De madre a hijo durante el nacimiento. También por sexo anal o vaginal sin protección. En el sexo oral no está claro el riesgo. Compartir material de inyección o tubos para esnifar es otra vía de infección. Y finalmente compartiendo objetos de aseo que puedan tener sangre (cuchillas de afeitarse, cepillos de dientes).

La vacuna para el VHB está disponible desde principios década 1980. Tiene una parte del virus pero no es infecciosa. Es segura y tiene una eficacia superior al 90% en personas sin VIH. Se administra mediante tres inyecciones en 6 meses. Existe además la posibilidad de una vacuna doble para prevenir dos tipos de hepatitis (hepatitis A y B). El problema de la vacuna es que se puede perder con el tiempo (a los 10 años), por lo que siempre vendría bien una dosis de recuerdo al cabo de este periodo.

El VIH empeora la infección por VHB puesto que debilita el sistema inmunitario:
- Mayor dificultad para aclarar el VHB.

- Mayor riesgo de daño hepático por activación inmunitaria sobre las células hepáticas infectadas por VHB.
- Progresión más rápida de daño hepático.
- Mayor riesgo de desarrollar cáncer hepático.

En personas con recuentos bajos de CD4, al iniciar el uso de TARGA, puede producirse el síndrome de reconstitución inmune, lo que puede hacer que en ese momento el VHB se active y se agudice de forma muy agresiva.

El VHB no afecta la respuesta al tratamiento antirretroviral, supresión del VIH, incremento de CD4. Sin embargo, la mortalidad es más elevada entre las personas coinfectadas por VHB que las que no tienen el VHB.

Tratamiento antiviral para el VHB en personas que han desarrollado una VHB crónica es de por vida, excepto en el caso de que se de interferón, que se puede suprimir. Este tratamiento previene, retrasa, interrumpe o incluso revierte el daño hepático, pero **no cura**. La tasa de seroconversión del HBsAg es del 10%.

Retos de la investigación:

Son necesarios nuevos fármacos que se dirijan a dianas distintas a la actual para poder combinar con los que están disponibles (análogos de nucleósido).

La compresión del ciclo vital del VHB es incompleta ya que el virus no puede cultivarse en el laboratorio de modo eficiente.

Es preciso avanzar en el conocimiento de la interacción entre el VHB y el sistema inmunitario.

La inversión pública en investigación sobre VHB, que es muy inferior al gasto destinado a la investigación para el VIH y VHC.

Discusión:

¿Se hace resistente un medicamento al VHB al mismo tiempo que al VIH?

Cada virus va de forma independiente y si se está replicando el VHB y el VIH sigue estando indetectable, esto podría indicar que el VHB puede estar haciéndose resistente al fármaco que se está tomando activamente para el VHB. Y viceversa, es decir, si la carga viral del VIH está aumentando y el VHB sigue indetectable ahí no haces resistencia a la hora de plantear un cambio de tratamiento para el VHB. En el segundo caso puedes mantener, por ejemplo, Truvada para el VIH y añadir otro para el VHB. La resistencia para el VHB son muy, muy bajitas.

Hay personas que usan tenofovir para el VIH y que tienen que dejarlo por resistencia o por toxicidad, y en cambio, les sigue siendo útil para el VHB. Si es por toxicidad y no hay más opciones hay algunos médicos que plantean una reducción de dosis -o los propios pacientes que piden una reducción de dosis-. ¿Tienes experiencia en esto?

Tienes razón y, además, lo mismo pasa con la lamivudina. Las dosis aprobadas para la lamivudina para el tratamiento del VHB es de 150mg que es la mitad de la dosis utilizada para el VIH. Nosotros nunca hemos bajado dosis de tenofovir para la hepatitis B, y las veces que hemos quitado tenofovir es por toxicidad y son casos contados, y lo que solemos hacer es poner entecavir con otros dos fármacos y esto se complica porque dos análogos no se deben asociar.

¿Habéis investigado la posibilidad de tomar un fármaco un día sí y un día no?

El problema es que investigar esto con muy pocos pacientes arrojaría datos muy pocos concluyentes.

La prevalencia en HSH es mayor que en el resto de la población, ¿puedes dar cifras al respecto?

Cifras exactas no hay. En torno al 5% en España y en VIH alrededor del 10%.

Si te vacunas en un momento de tu vida del VHB y luego te infectas del VIH, ¿qué pasa con la protección que se había generado con la vacuna para prevenir la infección por VHB?

La protección que te genera una vacuna se puede perder tanto si se tiene VIH como si no. En personas con VIH el hecho de tener una vacunación para el VHB no significa una protección para el resto de la vida. Una vacuna en un momento puntual de la vida no significa que estés cubierto para siempre.

¿Después del trasplante en personas con VHB hay un mejor pronóstico en comparación con personas con VHC?

La supervivencia es mayor, según datos de Francia. Pero en España casi todos los trasplantes son de personas con VHC. El problema del VHC es que todo recidiva. Además, en el caso de la hepatitis B después del trasplante se da un tratamiento con fármacos que se toleran muy bien

ACOMPAÑAMIENTO A PERSONAS COINFECTADAS EN PRISIÓN

Miguel Ángel Ruiz (Comisión Antisida de Álava)

Situación en prisiones del Estado Español. Aumento imparable de las personas en prisiones. Entre cuatro o cinco mil incrementa el número de personas que ingresan a prisión cada año. España es el Estado que más encierra a personas que cometen delitos.

Perfil de las personas en prisión: 92% hombres frente a un 8% que son mujeres. El 71% de las personas privadas de libertad tienen entre 18 y 30 años. Un 24% están recluidos de forma preventiva, 74% clasificados en segundo grado:

- 1er grado, máxima seguridad, presos muy peligrosos.
- 2do grado, momento en el que los presos están viviendo las condenas.
- 3er grado, permite salir a calle, trabajar y volver a la noche a dormir.

El 80% de las personas que están en prisión se debe a algún delito cometido que está relacionado con las drogas: un 40% por ser traficantes de drogas y otro 40% por robos por su problemática de adicción con el uso de drogas.

Drogas, VIH, hepatitis C y prisión, es una realidad constante en nuestras prisiones

Incorporación cada vez mayor de personas de origen extranjero en las cárceles. Entre el 30 y 40% de las personas que están en las cárceles son de origen extranjero. Y en Cataluña, que es una comunidad que tiene completamente transferidas las competencias en materia de prisiones, el 50% es de origen extranjero, lo que lleva consigo falta de documentación, desarraigo, etc.

Existe una selección social. La mayoría son personas que vienen del ámbito de la marginación y de la pobreza.

El primer caso de VIH en el Estado que se diagnostica en una cárcel catalana, en 1984, después de que apareciera el primer caso en Estados Unidos.

El Centro Penitenciario Nanclares de la OCA es una prisión de máxima seguridad. En la siguiente diapositiva se pueden ver algunos datos sobre la prevalencia del VIH en la población reclusa del CP Nanclares, que no se diferencia en absoluto a la prevalencia del VIH en otras prisiones del Estado:

prisión y VIH

AÑO	PREVALENCIA DEL VIH EN LA POBLACIÓN RECLUSA	POBLACIÓN RECLUSA
1988	28%	31.000
1996	23,9%	44.000
2000	17,7%	45.000
2006	15%	63.000

Patologías: El contraste es grande si comparamos con la población general: Un 0,3% tiene VIH/SIDA, mientras que en el caso de la población reclusa un 15% está infectada por VIH.

En el caso del VHC 2-3% de la población general, frente al 33% en la

población de personas privadas de libertad 33%. Y el caso de usuarios de drogas por vía parenteral en la población general hablamos de un 0,4%, mientras que en prisiones se eleva a un 24,5%.

sid@lava

Nuestros objetivos como grupo de apoyo a personas que están en prisión son:

- Prestar apoyo directo y cercano a las personas presas
- Intentar atender las demandas que se presenten
- Incidir en asuntos importantes de salud y prevención
- Informar de los recursos existentes en la comunidad

- Tender puentes entre el interior de la prisión y la sociedad

En la actualidad es un grupo no exclusivo a la atención de personas con VIH, sino más bien abierto. Sobre todo a personas con VHC que están recibiendo tratamiento con el interferón.

Las actividades que desarrollamos son:

• Encuentros semanales con internos e internas dentro de la prisión, atendiendo demandas:

- Pequeñas ayudas: ropa, tarjetas tf., sellos...
- Asesoramiento jurídico
- Información social, de prevención...
- Apoyo personal educativo, de escucha e intermediación
- Visitas a las unidades penitenciarias de los hospitales de la zona
- Actividades culturales
- Salidas programada
- Coordinación con la junta de tratamiento y el juzgado de vigilancia penitenciaria

Destacar que los presos priorizan antes el concepto de libertad que el concepto de salud. Los presos prefieren buscar la forma de salir de prisión que preocuparse de su propia salud.

Nuestra ayuda se basa, pues, en apoyo, encuentro, acompañamiento, intervención. Y si quieren disfrutar de un permiso para salir de la calle, quieren saber dónde pueden salir. Las excarcelaciones son uno de los aspectos que más se reivindica de la Comisión Antisida de Álava.

Respecto a las excarcelaciones: es más fácil excarcelar a una persona con VIH que a una personas con cirrosis o con hepatitis C. No suelen haber entidades que acojan a estas personas.

Cómo conclusiones, desde la Comisión Antisida de Álava creemos que:

- Es posible y necesario transformar los contenidos de las leyes – penitenciarias, sanitarias o sociales - en realidades, en servicios sociales, educativos o sanitarios
- Que solventen las necesidades de atención de las personas que cumplen una pena de prisión y especialmente de aquellos gravemente enfermos.
- Deberá realizarse preferentemente en la comunidad, en medio abierto, por criterios rehabilitadores y humanizadores de la pena

Discusión:

¿Qué se está haciendo para prevenir la infección del VIH en prisiones?

Desde hace tiempo se está implementando un programa de intercambio de jeringuillas, que era lo que más influía en las nuevas infecciones de VIH en las prisiones.

¿Cómo es el acceso de pruebas de VIH dentro de los recintos penitenciarios?

Se hace de forma obligatoria. Muchas personas se enteran dentro de las prisiones que tienen VIH, sin su consentimiento, ni *counselling*.

¿Quién hace los programas de intercambio de jeringuillas, qué personal lo lleva a cabo?

En la cárcel de Nanclares son el personal que no depende directamente de las instituciones penitenciarias, equipos externos a la prisión. Pero en otros centros son los médicos.

En la cárcel de Mallorca cuesta mucho entrar. Nos gustaría hacer más cosas, pero cuesta mucho.

Cuesta mucho entrar. Todo el que entra en la cárcel tiene que dar sus nombres y tus datos van a Madrid y ahí ellos emiten un documento que puede denegarte o permitir el acceso. Si te deniegan la entrada te la deniegan alegando motivos de seguridad, pero no te dan ninguna otra explicación más. Quizás lo primero que hay que hacer es ganar a personal claves de las instituciones penitenciarias, el primero el jefe de prisiones, sino el delegado del Gobierno, sino hablar con los políticos. La gente que entra de afuera son válvulas de escape para las personas privadas de libertad y puede ser esta una forma de vender la entrada de personal externo a prisiones.

ACOMPAÑAMIENTO A PERSONAS EN TRATAMIENTO CONTRA EL VHC

Udiarraga García (Asociación Itxarobide)

Las enfermedades con un componente social negativo, como es el caso del VIH y de la hepatitis C, necesitan de un acompañamiento especial en el tratamiento de la enfermedad.

Muchas personas viven solas y dejan el tratamiento antes de que el tratamiento tenga efecto. En el acompañamiento a estas personas que están en tratamiento para la hepatitis C, lo primero que hay que hacer es crear un espacio confidencial de ayuda mutua.

Lo siguiente que hay que hacer es informar, capacitar, empoderar. Que las personas tengan los conocimientos suficientes para que sepan cuáles son las repercusiones negativas y positivas del tratamiento con interferón.

En tercer lugar, nunca juzgar y nunca obligar. Hay gente que viene a nuestras asociaciones y que odia al interferón. No puedes juzgar porque ni obligar a una persona que está pasando por un tratamiento que puede resultar muy complejo y duro.

Las personas que toman interferón tienen que plantearse objetivos pequeños. Objetivos en lo preciso de un mes, de corto plazo.

Cuando no hay posibilidades de interferón por cualquier motivo, hay que tener autocuidado, autoapoyo, terapia individual, abstinencia de alcohol.

ACOMPAÑAMIENTO A PERSONAS EN TRATAMIENTO CONTRA EL VHC

Dra. Josefa Muñoz (Hospital de Basurto)

Desde el punto de vista sanitario, el acompañamiento no va a ser distinto al de otras patologías. Somos adultos. Basta con que tenga una buena información para que el tome su decisión, sea la que sea, y respetar esa decisión tomada por el paciente.

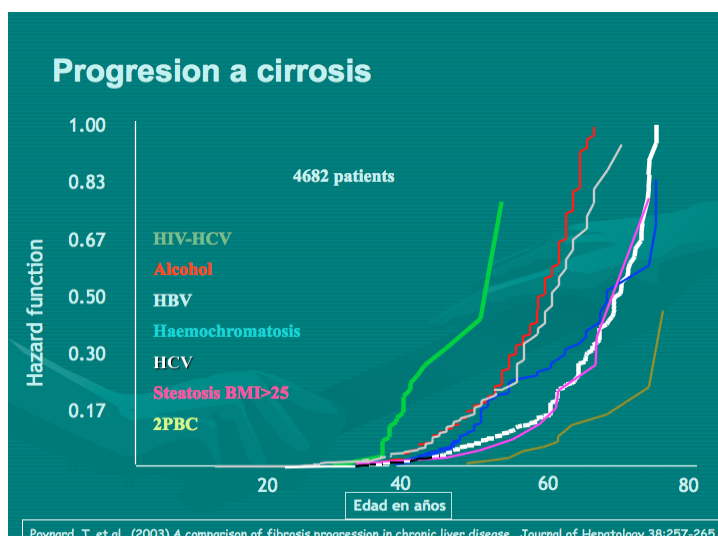
La recompensa final ante el tratamiento con el uso de interferón es erradicar el virus de la hepatitis C. Es decir, tener una respuesta viral sostenida.

Las claves para un buen tratamiento del VHC son: Información, comunicación, conocimiento, comprensión, adecuación, ayudar a la toma de decisiones, respetar la decisión tomada.

El porcentaje de fallecimiento en Europa (inferior) es distinto que al que hay en EE UU. Sobre todo por el contexto americano, en el que hay un alto porcentaje de personas que no tienen acceso al sistema médico y, por tanto el tratamiento.

El VHC es un virus que puede generar muchas enfermedades. Es un virus que en la población general se cronifica hasta en un 80% de los casos. Comparte las vías de transmisión del HIV. Asintomático hasta que la enfermedad está avanzada.

La prevalencia, es decir, el número de afectados que tenemos en la cohorte española: de un 59% hasta el 69%. Aunque hay datos más nuevos que indican que el grado de coinfección es del 24%, según los datos de la cohorte CORIS.

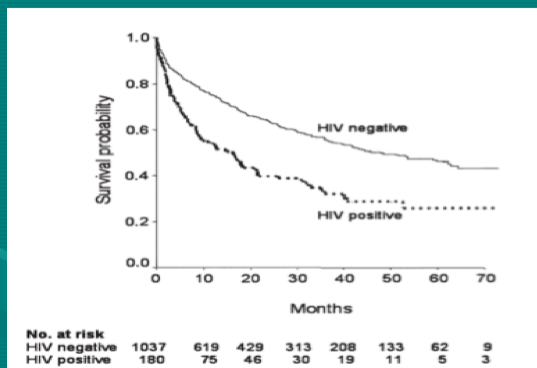


Un alto porcentaje de personas con VIH y VHC va a evolucionar a cirrosis hepática, a enfermedad de órgano terminal o hepatocarcinoma: se calcula que entre un 90 y 95%.

Que mide la diferencia entre la progresión a cirrosis en población general frente a población con VIH. En personas sin VIH la progresión a cirrosis

pasan entre 20 y 60 años, más o menos unos 40 años de media. En cambio en los coinfectados la progresión comienza a desarrollarse en los 20 y 40 años.

HIV/HCV – Supervivencia en la cirrosis



Pineda et al. Hepatology 2005

La coinfección por HIV aumenta el riesgo de cronificación. Acelera la progresión a fibrosis, aumenta el riesgo de descompensación de cirrosis y disminuye la probabilidad de supervivencia después de la primera descompensación.

El diagnóstico del VHC se realiza por una PCR VHC, en el que se miden

genotipo, biomarcadores. Otras pruebas que se realizan para detectar el grado de daño hepático: Prueba de imagen, FibroScan, Ecografía abdominal, otras. Punción biopsia hepática. La punción tiene una mortalidad asociada, muy pequeña, pero la tiene.

Cuando se diagnostica el VHC es importante obtener el genotipo, hay que prestar atención al Genotipo 1 y 4 ya que tienen peor pronóstico de respuesta al tratamiento, en cambio el 2 y el 3 tienen mejor respuesta. Para diagnosticar el grado de afectación hepática, la realización de una punción-biopsia hepática sigue siendo el procedimiento "gold-standard". Sin embargo se han desarrollado otras exploraciones menos cruentas como las morfológicas: ecografía, resonancia magnética o más recientemente el fibroscan que nos permite saber el grado de fibrosis en los estados extremos. En grados intermedios son de más utilidad los biomarcadores analíticos, actualmente en investigación.

¿Cuándo tratar el VHC?

Depende de aspectos médicos y de la situación de la persona en la que hacemos la propuesta. Nunca es una urgencia poner un tratamiento para el VHC, podemos tomar el tiempo que queramos, nosotros para explicar y el paciente para tomar la decisión.

El objetivo del tratamiento es erradicar el virus y hacer revertir la fibrosis causada por la progresión del VHC. Los fármacos que estamos usando ahora, son interferón y ribavirina. Cuánto tiempo, 48 semanas. Solo en determinados casos se extiende a 72 semanas.

La causa que hace que se suspenda la medicación en el tratamiento del VHC son los trastornos psiquiátricos. Lo segundo importante, son los problemas hematológicos.

Hay tratar a todo paciente independientemente del genotipo. No obstante, se ha de explicar al paciente el genotipo y las posibilidades de respuesta, teniendo en cuenta que son tratamientos largos y con importante toxicidad.

Actualmente se considera empezar el tratamiento cuando existe un grado de fibrosis: grado 2.

Una vez considerado que el paciente se ha de tratar, se ha de tener en cuenta el número de CD4: por encima de 500, se planteará previamente el tratamiento de VHC. Entre 350-500 primero hay que tratar al VIH y luego al VHC. Menos de 350, igual que anterior. Menos de 200 todavía hay dudas respecto al tratamiento del VHC.

Se trata dependiendo de la situación médica y de la situación personal de cada persona. Nunca es una urgencia tomar tratamiento para el VHC.

Objetivo del tratamiento erradicar el virus. 48 semanas. 72 semanas en casos excepcionales.

Efectos adversos: síndrome gripal, psiquiátricos, hematológico, otros: adelgazamiento, caída del pelo.

Discusión:

Acabas de explicar que una de las causas de abandono del tratamiento del VHC en los ensayos clínicos son los efectos psiquiátricos. Pero no en la práctica clínica, ¿me podrías explicar qué ocurre en la práctica clínica?

Es menos que en la práctica clínica. Cuando se está en un ensayo clínico, se suele ser muy severo en las formas: basta una mínima queja del paciente para que uno ya lo considere y el propio protocolo ya te hace retirar el paciente. Ahora en la práctica clínica hay grupos que están poniendo un ansiolítico y un antidepresivo antes de poner interferón y han visto que la incidencia de trastornos psiquiátricos han disminuido notablemente.

La alimentación, el reforzamiento del yo es importantísimo. ¿Vosotros como médicos marcáis pautas de alimentación o de refuerzo emocional de la persona?

El concepto lo tenemos, pero no tenemos el medio. Tenemos una buena relación con el equipo de psiquiatría, pero no se hace una valoración exhaustiva al respecto. Pero comparto contigo esta visión.

Cuando se hace la biopsia hepática la fibrosis hepática puede estar ubicada en un lugar diferente de dónde se recoge la muestra. Teniendo en cuenta este aspecto ¿cómo se sabe que están en estadio 1 o 2?

Es una de las limitaciones que coge un cilindro de un lugar pequeñito que no abarca el total. Pero es muy raro ver lo que se veía en la analítica y lo que decía el paciente respecto al grado de fibrosis. Pruebas perfectas en la medicina no existan. En cualquier caso, siempre se hace primero se hace un Fibroscan y sólo en casos muy concretos se hace la biopsia.

¿Podría explicar los parámetros de medición del Fibroscan?

Se mide en kilopascales. Mide la elasticidad del hígado. Está bien diferenciado en que por debajo de 7,5 la fibrosis no es significativa, por encima, es

significativa. Esto nos sirve para saber que por encima del 7,5 el paciente puede estar en F2, F3, F4.

Mi pregunta va relacionada con ciertas poblaciones vulnerables y que están coinfectadas por VIH y VHC. Sabemos que la Comisión Antisida de Bizkaia y T4 tienen programas de acompañamiento a personas usuarias de droga en activo que están en tratamiento para la hepatitis C. Me gustaría saber cuál es la experiencia que tenéis en personas coinfectadas en personas que están siendo usuarias activas de drogas.

El VHC se cura, pero no deja inmunidad como otras enfermedades, de tal manera que uno se puede reinfectar. Parece razonable que si una persona está consumiendo de una forma no controlada. Invertir trabajo, salud, dinero para algo que al final puede estar generando alguna otra infección, parece ser un contrasentido. Las recomendaciones dicen que las personas deben estar controlados en un lugar de reducción de riesgos. No es contraindicación el tratamiento del VHC en personas con uso activo de drogas, ni se ha demostrado que tenga mejor o peor resultado. Lo normal era que empezaban con el tratamiento y luego lo dejaban a la tercera visita.

ESTUDIO NEAT 002: TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR VHC

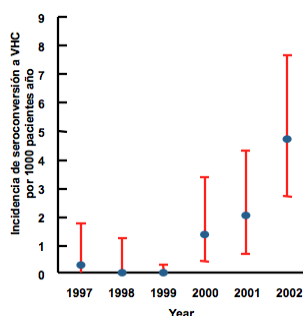
Diego García (FEAT/ Miembro del Grupo de Diseño del Estudio NEAT 002)

Hay una serie de estudios financiados por la Comisión Europea, que intentan conseguir que Europa tenga una red de estudios públicos, a imagen y semejanza de los ACTG americanos, que se financian con dinero público y que no tiene que ver la investigación impulsada por las compañías farmacéuticas. NEAT es un acrónimo que quiere decir Network European Aids Treatment. El NEAT 002 intenta dar respuesta a cuál es la mejor manera de tratar la infección aguda por VHC.

Actualmente hay una epidemia en curso del VHC transmitida por vía sexual y que hasta ahora se le ha dado muy poca importancia. Cada vez está más claro la transmisión del VHC por vía sexual, transmisión que se ve incrementada en hombres que practican sexo con otros hombres (HSH) y si eres VIH positivo. También aumentan las posibilidades de contraer el VHC, si tienes sífilis, gonorrea o herpes, hay muchas más posibilidades de adquirir el VHC.

Epidemia de VHC aguda en Europa

- London Chelsea and Westminster:
 - 27 casos 1997 – 2002
 - 26 varones
 - 25 HIV+
- Factores de riesgo
 - sexo anal o vaginal sin protección (n=21)
 - UDI (n=2)
 - infección reciente por sífilis (n=9)



Browne R et al. Sex. Transm. Inf. 2004; 80: 326-327

Brotos de VHC aguda en Europa: Inglaterra 111, países bajos 29, Francia 29, Alemania 47, de HSH. En la siguiente diapositiva se puede observar algunos datos sobre la epidemia aguda del VHC.

¿Por qué se observa una epidemia de ITS en la actualidad en toda

Europa? Se está intentando averiguar el porqué de esta situación con la que nos estamos encontrando.

¿Es el huésped, es decir, hay una mayor cantidad de personas con VIH con el sistema inmunológico deprimido que pueda estar haciendo que sea más fácil adquirir o transmitir estas nuevas infecciones? ¿Es un comportamiento determinado, como algunas prácticas de riesgo? ¿Es el virus de la hepatitis C que ha mutado y que se ha hecho más virulento y más contagioso? ¿Existencia de otras coinfecciones lo que está aumentando este aumento de infecciones del VHC?

Si estás infectado por el VIH, estás más en riesgo de contraer el VHC si no lo tienes. Las personas con VIH tienen concentración de VHC en el semen. Si has entrado en contacto con VHC y eres VIH positivos, vas a tener más probabilidad de hacer que la VHC se vuelva crónica, que la probabilidad de aclaramiento espontánea del VHC se vea muy reducido.

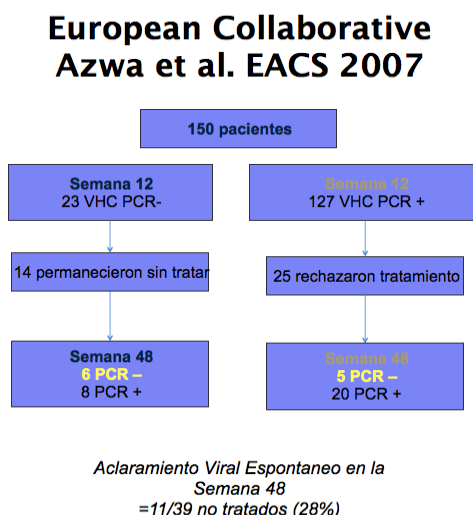
Tratamiento de infección aguda por VHC

¿Qué es una infección aguda por VHC? Infección aguda es cuando una persona entra en contacto con el VHC, sus transaminasas hepáticas suben, pero no dan ictericia, ni aumento de la bilirrubina. Se considera aguda cuando estás dentro de las primeras 12 semanas de la infección. Si alguien en esas 12 semanas no ha aclarado el VHC, se entiende que tendrá un VHC crónica, puesto que es el tiempo en el que el VHC se aclara de forma espontánea.

En ese momento es importante mirar las transaminasas, y luego hacer un test de VHC dentro de las 12 semanas, para poder tratar la infección aguda por VHC.

El estudio NEAT 002 intenta responder a estas tres preguntas:

- ¿Se necesita tratar la infección aguda por VHC?
- ¿Cómo se debe tratar la infección aguda por VHC?
- ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento para la infección aguda por VHC?



Según un estudio presentado en la EACS de 2007, cuyos resultados se pueden apreciar en la siguiente diapositiva, se tenía un total de 150 pacientes que al cabo de las 12 semanas habían aclarado el VHC de forma espontánea, de estos 14 permanecieron sin tratar; pero al cabo de las 48 semanas 6 seguían teniendo una PCR- y 8 una

PCR-. Por otro lado, 127 habían tenido una PCR+, de las que 25 rechazaron tratamiento y, al cabo de 48 semanas, 5 tuvieron una PCR- y 20 una PCR+.

Hemos dicho que el aclaramiento espontáneo oscila entre un 20 y 25%. Si la persona no aclara a la semana 12 es muy probable que se convierta en VHC crónico.

Cuál sería la intervención si la persona no aclara espontáneamente. ¿Tratamos inmediatamente? ¿O retrasamos el tratamiento? ¿Damos interferon en monoterapia o biterapia con ribavirina? ¿Cuánto tiempo un año o medio año?

Para dar respuesta a estas preguntas se ha acordado en hacer un diseño factorial con diferentes brazos mostrados en la siguiente diapositiva, todos los estudios usando interferón:

Diseño factorial

Brazo	RBV	Duración
1	NO	24
2	NO	48
3	SI	24
4	SI	48

Los criterios de inclusión serán los siguientes:

- Infección por VIH confirmada
- PCR VHC positivo
- Con seroconversión documentada de anti-VHC dentro de los 12 meses previos, o
- ARN del VHC positivo por ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tras un resultado negativo dentro de los 12 meses previos, o
- PCR positiva al ARN del VHC y niveles de ALT > 10 veces valores normales (ULN) con valores ALT normales documentados durante el año anterior.

Los criterios de exclusión:

- Tratamiento previo con pegIFN or RBV
- Infección activa por VHB
- Tratamiento concomitante contraindicado
- UDI en activo
- Estar en tratamiento con AZT, d4T, o ddI al inicio de terapia para VHC agudo
- Más de 12 semanas desde que la infección se diagnosticó por primera vez (en el momento de la aleatorización)

Cribado:

- Historia: exposición, demografía, síntomas de Hep C, tratamiento para el VIH
- Examen: incl. evaluación psicológica dentro de las 8 semanas previas

- Exámenes de laboratorio: Hemograma, bioquímica, perfiles renal y hepático, Genotipo, CV de VHC, CV de VIH y CD4
- Se guardarán muestras de sangre para biobanco

El tratamiento, como se indica anteriormente es a base de Peg-IFN una vez a la semana según peso y dependiendo del brazo se añadirá o no ribavirina diaria basada también en el peso.

Estará permitido seguir con el tratamiento del VIH, modificando los análogos de nucleósido que estén contraindicados con el uso de RBV. Además se evitaré empezar el tratamiento para el VIH durante el seguimiento del ensayo a no ser que lo indiquen los criterios de tratamiento para el VIH.

Habrán visitas mensuales las primeras 12 semanas. Serán en total 12 visitas – hasta completar 72 semanas. Y una visita adicional a las 4 semanas tras finalizar la terapia.

Y la finalidad de este estudio será:

- RVS tradicionalmente definida como PCR de VHC negativa 6 meses tras la finalización del tratamiento. Esto sucederá a:
 - Los 12 meses para los asignados a 24 semanas de terapia
 - Los 18 meses para los asignados a 48 semanas de terapia

Discusión:

¿Qué motiva a hacer este estudio?

Ver la mejor forma de buscar un tratamiento del VHC aguda y durante qué tiempo, cuando se está en pleno brote de hepatitis C.

Cuando una persona se expone al VHC provoca una reacción al sistema del sistema inmunológica muy fuerte que puede ayudar a aclarar el VHC de forma espontánea. El concepto es saber si tenemos que añadir algún tratamiento para ayudar al sistema inmunológico para que en vez de un 25% de probabilidad haya un 50, 75% de aclaración espontánea.

Tengo la impresión de que se está olvidando la población inmigrante, que tienen poco conocimiento de drogas, del sistema sanitario, etc. Se está hablando mucho de esas 12 semanas para hablar de cronicidad o no. ¿Se puede saber cuánto tiempo lleva una persona infectada cuando llega a la consulta?

En el caso de los inmigrantes es difícil, no suelen venir con resultados de serología documentada que sea positiva a alguno de estos virus. En el caso de los inmigrantes se hacen las pruebas y seguramente se diagnosticarán como crónicos. Como es un ensayo dirigido a personas con VIH, las personas con VIH ya sabemos desde el momento del diagnóstico si tienen VHC o no. En uno de esos controles es cuando ellos mirarán si en las analíticas hay algún resultado que puede arrojar luces sobre o que el medicamento está teniendo efectos secundarios, o bien, que se deba a una infección aguda de VHC.

PREVENCIÓN EN HOMBRES QUE PRACTICA SEXO CON HOMBRES (HSH)

Marco Imbert (Asociación T4)

Hemos aprendido a hablar de rol sexual, de identidad sexual, etc. HSH es una definición que involucran a hombres que tienen prácticas sexuales con otros hombres, pero que no se identifican como gays.

RELATORÍA

Gonzalo Mazuela (FEAT)

Sobre el trasplante hepático del que nos hablaron Diego García y el Dr. Rimola y el acceso a las listas de espera hay muchas barreras que superar aún. Se requiere superar las diferencias y desigualdades geográficas en cuanto al acceso al trasplante hepático en personas coinfectadas por VIH y VHC. Llama la atención que algunos centros son muy transplantadores y otros no. Ciertas clínicas han hecho trasplantes a personas muchas personas, pero ninguna de ellas con VIH (Hospital de Navarra). Son datos llamativos para saber plantearlo a las autoridades competentes, puesto que viendo que la supervivencia es menor en personas con VIH. Resulta descorazonador comparar las cifras entre el acceso al trasplante en personas con VIH y sin VIH.

Para ello se necesita:

- Aumentar el número de centro participantes en el trasplante hepático en personas con VIH.
- Que se lidere ciertos centros, disminuir, centralizar o seleccionar los centros que realicen los trasplantes hepáticos a personas con VIH.
- Que hubiera un acceso igualitario al sistema nacional de trasplantes de personas con VIH. (comparación del hospital de cruces ciento y tantos trasplantes y cero en canarias, cuando somos todos del mismo estado español).
- Potenciar la labor educativa para superar las actitudes discriminatorias hacia las personas con VIH candidatas a trasplante de órgano. Hay una carga discriminatoria incluso entre los propios médicos.
- Equipos multidisciplinares. No todos los hospitales cuentan con este equipo que pueda reducir el número de fallecidos post trasplante.
- Adoptar estrategias para hacer que obtengan un trasplante de hígado los más pronto posible y no el tiempo de espera en la lista de espera.
- Explorar otras opciones donante vivo
- Campañas de sensibilización
- Apoyar la creación de un registro internacional de casos de personas trasplantadas para personas con VIH o sin VIH (Case Report Forms) estandarizado para todos que permita conocer la supervivencia a media a corto y largo plazo.

Para acceder a la lista de espera de un trasplante hepático hemos que visto que se hace un balance entre dos aspectos: necesidad y utilidad. Hay que

hacer transplante en el paciente que lo necesita y pero dado que el hígado es “un bien escaso” hay que determinar bien la utilidad de este bien. Es evidente, las estadísticas arrojan resultados respecto a que la probabilidad de supervivencia es superior en pacientes con transplante respecto a los no transplantados.

Una vez dentro de la lista de espera hay buenas noticias, para las personas con VIH, pese a la larga espera que significa estar en una lista de espera.

Es alentador escuchar que al menos dentro de la lista de espera las diferencias entre personas con y sin VIH han disminuido en cuanto al número de personas que no alcanzan a llegar al trasplante hepático. Un 11% exactamente igual de proporcional en personas con VIH y sin VIH no llegan al trasplante hepático.

La recomendación, en general en cuanto al trasplante hepático, sería trabajar para que esta situación sea equiparable en todas las comunidades autónomas, en las que ni siquiera se incluyen a personas sin VIH dentro de la lista de espera para el trasplante hepático.

Pasando al campo de la investigación, cabría destacar las palabras de Xavier Franquet durante su inauguración en las que hacía recapitulación de su mensaje del año anterior:

El año pasado se dijo que se tenía prisa, una de ellas crucial: el desarrollo de fármacos para las hepatitis virales para personas con VIH que han fracasado con los tratamientos actuales. Y este año, añadía que también hay prisa por tener sistemas sanitarios más preparados para atender a personas con enfermedades crónicas.

Retos de la investigación

- Son necesarios nuevos fármacos que se dirijan a dianas distintas tanto para el VHC como para el VHB.
- Es necesario profundizar en el conocimiento y la comprensión del ciclo vital del VHB.
- Avanzar en el conocimiento de la interacción entre el VHB y el sistema inmunitario.
- Inversión pública en investigación sobre VHB, que es muy inferior al gasto destinado al VIH y VHC.
- Hay retos también en el tratamiento de la infección aguda por infección por VHC en personas coinfectadas. Diego nos ha explicado el estudio Neat 002 esta mañana y de la importancia de poder tener datos que permitan valorar la posibilidad de tratar a personas con VHC en fase aguda.

Rescatando otras ponencias del día de ayer también hay que mencionar otros retos:

- Retos asistenciales para un mejor manejo del paciente coinfectado: cambio de contenidos, duración y forma de la consulta. Seguimiento más espaciado (6 vs. 4 meses) es igual de seguro en pacientes estables.

¿Y qué papel juega el activismo en todo esto? Joan Tallada mencionaba ayer en su ponencia que una serie de activistas, incluido él y otros más de los aquí presentes, impulsaron un debate entre activistas, investigadores, médicos, autoridades sanitarias y compañías farmacéuticas.

Esos debates se han llevado a cabo, como ejemplos importantes a seguir, en dos encuentros de Sitges (2007 y 2008). Y que este año tendrá continuidad en un encuentro de Bruselas, con activistas, investigadores, médicos, autoridades sanitarias, compañías farmacéuticas. Debates que han tenido impactos sobre las guías europeas en el desarrollo clínico de nuevos fármacos para la hepatitis C. Y seguro que seguirán teniendo a partir del próximo encuentro de Bruselas. Schering, Tibotec y Roche, acuerdan iniciar, discusiones de conceptos y diseños clínicos, incluyendo a activistas en estas discusiones.

El movimiento puede cambiar las cosas. Lo está haciendo, a nivel político, asistencial, etc.

Nos hemos empapado en esta ocasión, en estas quintas jornadas, con los aportes del acompañamiento a personas coinfectadas en prisión. Es difícil acceder a prisiones, pero el testimonio dejado por Miguel Ángel Ruiz ha sido suficiente para afirmar que es posible y necesario transformar los contenidos de las leyes penitenciarias, sanitarias o sociales en realidades, en servicios sociales, educativos o sanitarios.

Que es capital solventar las necesidades de atención de las personas que cumplen una pena de prisión y especialmente de aquellas gravemente enfermas. A parte de las excarcelaciones tiene que mejorarse muchísimo la coordinación entre las comunidades, en el manejo de las personas coinfectadas en prisión. Y además, adaptarse a la nueva realidad de los presos extranjeros.

Udiárraga García y la Dra. Muñoz plantearon aspectos básicos para el acompañamiento de las personas coinfectadas por VIH y VHC, en ese episodio decisivo de tratarse o no, seguir o abandonar el tratamiento con interferón.

No quiero finalizar esta relatoría sin rescatar las palabras del Consejero de Salud en su sesión de ayer, que ha dejado las puertas abiertas para el diálogo, para recibir aportaciones, para mejorar todo esto de lo que hemos estado hablando.

Rafael Bengoa se mostró convencido en trabajar las enfermedades crónicas, mostró la voluntad política de escuchar y trabajar con y para las personas afectadas, aprendiendo de ellos. Aprovechar, aprovechemos esa puerta abierta. Y busquemos las cerraduras para que la llave del activismo encaje y abra la puerta para resolver nuestras necesidades y reivindicaciones.