



Volumen 8, Número 5, Noviembre 2005

Resúmenes SIIC

● INDICACIONES DE VANCOMICINA EN LAS INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Tel Aviv, Israel

El tratamiento con vancomicina de la bacteriemia provocada por el *Staphylococcus aureus* se asocia con persistencia y recurrencia del cuadro, independientemente de la resistencia a la meticilina. Este fármaco no debe considerarse para el tratamiento de las bacteriemias inducidas por el *S. aureus* sensible a la meticilina en ausencia de contraindicación para la cloxacilina.

Scandinavian Journal of Infectious Diseases 37(8):572-578, 2005

Autores:

Siegman-Igra Y, Reich P, Orni-Waerlauf R, y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Infection Diseases Unit, Ichilov Hospital; Microbiology Laboratory, Tel Aviv Sourasky Medical Centre; Sacker School of Medicine, Tel Aviv University; Tel Aviv, Israel

Título original:

[The Role of Vancomycin in the Persistence or Recurrence of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia]

Título en castellano:

El Papel de la Vancomicina en la Persistencia o Recurrencia de la Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

Introducción

La bacteriemia provocada por *Staphylococcus aureus* (BSA) constituye un serio problema infectológico, con alta prevalencia de complicaciones, como la endocarditis, osteomielitis, infecciones de los catéteres intravenosos y formación de abscesos, lo cual eventualmente puede provocar la muerte. Si bien la persistencia y recurrencia de esta bacteriemia se encuentran bien documentadas y las complicaciones son frecuentes, pocos estudios han analizado los factores de predisposición y las consecuencias clínicas de la persistencia de la BSA durante el tratamiento. Algunos informes han vinculado a la vancomicina con estos cuadros pero, hasta el momento, no se ha podido establecer una asociación concreta entre estos factores. El propósito del presente estudio consistió en establecer las circunstancias en las cuales los hemocultivos permanecen positivos durante un tratamiento antiestafilocócico apropiado, analizar las consecuencias de la persistencia de la BSA e investigar su posible asociación con el tratamiento con vancomicina.

Materiales y métodos

Todos los episodios de bacteriemia analizados en este estudio en forma prospectiva ocurrieron en adultos entre 1997 y 2000. Durante los 2 primeros años del estudio todas las BSA fueron analizadas para determinar el foco o la fuente de la infección y evaluar el efecto del tratamiento antimicrobiano sobre la persistencia o recurrencia de este cuadro.

La base de datos de la primera población incluyó a todos los casos de BSA ocurridos en 1997 y 1998. Durante el segundo año del estudio (1999-2000) se evaluaron sólo los episodios de persistencia y recurrencia de la BSA. De esta manera, la segunda población estuvo conformada por los pacientes con persistencia y recurrencia de la BSA durante los 4 años del estudio.

Los pacientes que sobrevivieron al menos 10 días luego del tratamiento antiestafilocócico adecuado y volvieron a presentar desarrollo del germen en los hemocultivos fueron clasificados de la siguiente manera: grupo 1, persistencia por más de 3 días con el tratamiento adecuado; grupo 2,

recurrencia de la BSA; y grupo 3, persistencia por 3 o menos días con el tratamiento adecuado. Las variables categóricas fueron comparadas mediante pruebas de *chi* cuadrado de 2 colas con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se compararon a través de la prueba de la *t* de Student (programa SPSS) y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Frecuencia de la persistencia y recurrencia de la BSA según el tipo de tratamiento en los datos de 1997-1998

En los 2 primeros años del estudio se presentaron 2 095 episodios de bacteriemia en adultos, 284 de los cuales (14%) se debieron a *S. aureus*. El 64% de las muestras (183) fueron susceptibles a la meticilina y el 36% (101) fueron resistentes. La mortalidad total fue del 42% (119/284), pero la mortalidad relacionada con la BSA resultó del 25% (72/284).

Ciento veinticuatro pacientes (de los 284) recibieron por lo menos 10 días de tratamiento antiestafilocócico adecuado. En lo que se refiere a los restantes 160 episodios de BSA, 72 pacientes murieron en los primeros 8 días de la bacteriemia, 24 no recibieron el tratamiento adecuado y 64 fueron tratados brevemente (< 10 días). Veinte pacientes (36%) de los 55 tratados con vancomicina durante al menos 10 días presentaron persistencia o recurrencia de la BSA (independientemente de la resistencia a la meticilina); 2 (4%) de los que recibieron cloxacilina en el mismo período presentaron esta dificultad ($p = 0.0001$). Una de estas complicaciones fue la recurrencia de la BSA (grupo 2) y la otra, la persistencia < 3 días (grupo 3) en un paciente en el cual se habían omitido varias dosis de cloxacilina durante los 2 primeros días de tratamiento. En un análisis separado del *S. aureus* sensible a la meticilina (SAMS), la persistencia de la bacteriemia por más de 3 días resultó significativamente más frecuente en los pacientes tratados con vancomicina que con cloxacilina. Entre los 17 pacientes que recibieron otros tratamientos antiestafilocócicos, 9 tratados con cefalosporinas, 3 con asociaciones de betalactámicos e inhibidores de las beta lactamasas, 3 con clíndamicina, 1 con trimetoprima-sulfametoxazol y 1 con ácido fusídico, el 29% (5 pacientes) presentó persistencia de la bacteriemia y todos habían sido tratados con cefalosporinas, 5 con cefuroxima y 1 con cefepime.

Análisis de la persistencia y recurrencia de la BSA en 1997-2000

En los 4 años del período de estudio se presentaron 4 597 episodios de bacteriemia en adultos, 639 de los cuales (14%) se debieron a *S. aureus*. La persistencia por más de 3 días con el tratamiento adecuado (grupo 1) se produjo en 34 pacientes, 19 (incluidos 5 del grupo 1) presentaron recurrencia de la BSA luego de recuperación aparente (grupo 2) y 17 persistieron con el cuadro durante 3 días o menos (grupo 3).

De los 48 casos con persistencia prolongada o recurrencia de la BSA (grupos 1 y 2), 20 pacientes adquirieron la infección en el hospital (17 por *S. Aureus* resistente a la meticilina [SAMR] y 3 por SAMS), 10 estaban en hemodiálisis (4 por SAMR y 6 por SAMS) y 14 posiblemente se infectaron en la comunidad (7 con infecciones por SAMR y 7 por SAMS). En este último grupo, 8 de estos pacientes –incluidos los 7 con SAMR– habían estado internados recientemente (datos de alta en los 4 a 77 días previos). Por último, 4 pacientes adquirieron la infección en hogares de ancianos, todos ellos con infecciones por SAMR.

Consideraciones terapéuticas

De las 34 infecciones observadas en el grupo 1, 24 de 25 causadas por SAMR fueron tratadas con vancomicina y 1 con trimetoprima-sulfametoxazol (por alergia a la vancomicina). De los 9 pacientes infectados con SAMS, 8 recibieron vancomicina y 1 cefepime. Dos de estos 8 pacientes continuaron en tratamiento con vancomicina –luego de los resultados de los cultivos– por alergia a la penicilina (4 y 28 días de persistencia), otros 2 por la conveniencia de su administración durante la diálisis (1 cambió a cloxacilina luego de 21 días de persistencia), y 4 pacientes cambiaron a cloxacilina luego de que se observara susceptibilidad (4 a 8 días de persistencia con vancomicina). El noveno paciente con SAMS recibió cefepime como tratamiento empírico y los cultivos volvieron a resultar positivos luego de 8 días, por lo que se le indicó cloxacilina. De esta manera, se observó que 32 pacientes de los 34 (94%) con BSA persistente por más de 3 días (grupo 1) habían recibido tratamiento con vancomicina, 1 con trimetoprima-sulfametoxazol y 1 con cefepime; no hubo ningún cultivo positivo en ningún paciente tratado con cloxacilina.

Foco de infección

Se identificaron 2 focos posibles de infección en casi todos los 48 pacientes de los grupos 1 y 2: en el primario, el foco de infección fue el catéter venoso central (25 pacientes, 52%), en el

secundario, identificados como focos de persistencia y recurrencia, fueron la endocarditis y osteomielitis, seguidas de la localización pulmonar.

Discusión

En los primeros años de la década de 1980, cuando las infecciones por SAMR comenzaron a propagarse en los hospitales estadounidenses, la vancomicina fue el fármaco de elección para el tratamiento de estas infecciones y los beta lactámicos los antibióticos destinados a erradicar las infecciones por SAMS. Con el tiempo, varios estudios señalaron muchos casos de ineficacia terapéutica relacionada con la vancomicina y las infecciones por SAMR, en especial ante cuadros de endocarditis. Por otra parte, en otros estudios también se mostró la asociación entre la recurrencia de BSA y la terapia con vancomicina.

Podría establecerse que la SAMR es más virulenta, dado que se asocia con mayor tasa de mortalidad que la SAMS –lo que se sugirió en un metaanálisis reciente– y que las cepas bacterianas causan la persistencia y recurrencia de la infección (en lugar del antibacteriano). Pero un análisis por subgrupos del presente estudio mostró que el tratamiento con vancomicina desempeña un papel fundamental en el fracaso terapéutico de la BSA, dado que se observó que se presentaron más casos de persistencia mayor de 3 días en los pacientes con bacteriemia por SAMS tratados con vancomicina que entre los tratados con cloxacilina.

Los autores también plantearon la hipótesis de que si se hubiese administrado una droga más efectiva que la vancomicina (para erradicar la SAMR) al inicio de la bacteriemia, no se hubiesen producido los focos infecciosos secundarios observados con este fármaco. En conclusión, el tratamiento de la BSA con vancomicina se asocia con la persistencia y recurrencia de la bacteriemia, independientemente de la resistencia a la metilina. Este fármaco, señalan los autores, no debe considerarse para el tratamiento de las bacteriemias por SAMS si no hay contraindicación para el empleo de cloxacilina.

Autoevaluación de Lectura

Por su mecanismo de acción, la vancomicina es un fármaco:

- A. Bacteriostático.**
- B. Bactericida a dosis altas.**
- C. Bactericida.**
- D. Bacteriostático a dosis altas.**

[Respuesta Correcta](#)

● CAMBIOS EN LA CARGA VIRAL Y VARIACIONES DE ENZIMAS HEPATICAS EN COINFECTADOS CON HIV Y VHC

Cincinnati, EE.UU.

El comienzo de la terapia antirretroviral de gran actividad se asocia con aumento en la carga viral del virus de la hepatitis C y en los niveles de la enzima alanina aminotransferasa, en pacientes que presentan infección simultánea con el virus de la inmunodeficiencia humana.

Clinical Infectious Diseases 41(8):1186-1195, Oct 2005

Autores:

Sherman K, Shire N, Cernohous P y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati; Abbott Laboratories, Abbott Park, EE.UU.

Título original:

[Liver Injury and Changes in Hepatitis C Virus (HCV) RNA Load Associated with Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy for Treatment-Naive HCV-HIV-Coinfected Patients: Lopinavir-Ritonavir versus Nelfinavir]

Título en castellano:

Daño Hepático y Cambios en la Carga Viral del Virus de la Hepatitis C Asociados con la Terapia Antirretroviral Basada en Inhibidores de la Proteasa para el Tratamiento de Pacientes con Coinfección por HIV que no Recibieron Tratamientos Previos: Lopinavir-Ritonavir contra Nelfinavir

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) y el de la inmunodeficiencia humana (HIV) comparten mecanismos de transmisión como la vía parenteral, las transfusiones de sangre y el contacto sexual. En consecuencia, no resulta sorprendente que con frecuencia se observe la infección simultánea por ambos virus en personas con factores de riesgo compartidos. En los Estados Unidos, más del 20% de los pacientes infectados por HIV presentan además infección crónica por VHC. La coinfección por dichos virus provoca un incremento en la morbilidad y mortalidad asociadas con el compromiso hepático.

Diversos estudios publicados sugieren que el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) está asociado con un incremento paradójico en los títulos de ARN del VHC. En algunas cohortes estudiadas este aumento ha sido transitorio, mientras que en otras resultó más prolongado. Los esfuerzos realizados para la identificación de subgrupos de pacientes con riesgo de incrementos en la carga viral del VHC han aportado resultados contradictorios. Chung y col. informaron que resultó más probable que las personas con un valor inicial de células T CD4⁺ menor de 350/ml presentasen incrementos en los títulos virales durante un período de 48 semanas, mientras que Cooper y col. notaron este resultado solamente en aquellos sujetos con una ingesta diaria de alcohol superior a 50 g diarios.

Dada la hipótesis de que la TARGA puede asociarse con elevación de la cifra de transaminasas y con incrementos en los títulos de VHC, los autores buscaron evaluar el impacto de dos regímenes de TARGA basados en inhibidores de la proteasa sobre los niveles de enzimas hepáticas y la carga viral del VHC en pacientes con infección simultánea por VHC y HIV, que no habían recibido tratamiento antiviral previo mediante un ensayo prospectivo y aleatorizado.

Participantes y métodos

El estudio incluyó 653 pacientes de 93 centros en 13 países de América del Norte y del Sur, Europa, Africa y Australia. Los criterios de inclusión seleccionados fueron: edad \geq 12 años, carga de ARN del HIV de al menos 400 copias/ml (según lo determinado por la prueba *Amplicor HIV-1 Monitor*), un puntaje de Karnofsky $>$ 70, y ausencia de tratamiento previo con stavudina o lamivudina u otra terapéutica antirretroviral por $>$ 14 días consecutivos. No existieron restricciones con respecto al recuento de células T CD4⁺. Los criterios utilizados para exclusión comprendieron el tratamiento de una infección oportunista en los 30 días previos al ingreso en el estudio, el embarazo, y los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) mayores de 3 veces el límite superior normal.

En todos los participantes se realizó la búsqueda del VHC mediante una prueba de ELISA; este

ensayo posee una alta sensibilidad en pacientes infectados por HIV y es improbable que arroje reacciones falsamente negativas. Se determinó la presencia de infección simultánea por el virus de hepatitis B a través del método de enzimoimmunoanálisis y con el ensayo confirmatorio para la detección del antígeno de superficie de este virus (HBsAg) Los pacientes fueron aleatorizados, como parte de un ensayo multicéntrico de fase III, para recibir 400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir dos veces al día más placebo de nelfinavir 3 veces diarias ($n = 326$), o 750 mg de nelfinavir tres veces al día más placebo de lopinavir-ritonavir dos veces diarias ($n = 327$). Todos recibieron 150 mg de lamivudina y 40 mg de stavudina, ambas dos veces por día. Estos dos últimos agentes pudieron reemplazarse por otros inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa si aparecían efectos colaterales asociados, según la opinión del facultativo investigador. Los participantes fueron evaluados al inicio, cada 4 semanas hasta la semana 24 del ensayo, y luego cada 8 semanas hasta la semana 48. La carga viral del VHC se determinó al inicio, en las semanas 24 y 48, y cuando los valores de ALT fueron superiores a 170 U/l en mujeres y 215 U/l en hombres. Al inicio del ensayo se realizó la genotipificación de este virus mediante la prueba de hibridación inversa *InnoLipa*.

Se utilizó la prueba exacta de Fisher para la evaluación de las asociaciones entre las variables categóricas, mientras que la prueba *t* de Student se utilizó para el análisis de las variables continuas con una distribución normal. Se estableció el nivel de significación estadístico con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

El 11% de los 653 participantes incluidos (70 casos) presentaba serología positiva para VHC según la prueba de ELISA y en ellos se basó el análisis realizado en este trabajo. De estos 70 pacientes, 57 (81%) tenían ARN del VHC detectable de acuerdo con la determinación cuantitativa o cualitativa; solamente en un caso la carga viral fue muy baja y detectable sólo a través de un ensayo cualitativo de reacción en cadena de la polimerasa.

Los participantes asignados a ambas ramas de tratamiento presentaron descensos notorios en la carga viral del HIV. Para la semana 48, el 100% de los tratados con lopinavir-ritonavir y el 87% de los que recibieron nelfinavir alcanzaron un valor de dicha carga < 400 copias/ml ($p = 0.274$). Similares resultados se observaron cuando se empleó una cifra < 50 copias/ml como criterio de valoración. Como se esperaba, el descenso en la carga viral se acompañó de un incremento concomitante en el recuento de células T CD4⁺. Entre los pacientes asignados a tratamiento con lopinavir-ritonavir, el incremento medio en el recuento de estas células/mm³ fue de 234 a las 48 semanas, en comparación con 184 para los tratados con nelfinavir, diferencia que no resultó significativa desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, entre los participantes infectados con carga viral para HIV < 100 copias/ml al inicio del estudio, el incremento medio entre el comienzo y la semana 48 fue de 221 células/mm³ en el grupo lopinavir-ritonavir y de 147 entre los asignados a nelfinavir ($p = 0.049$).

No se detectó el virus de la hepatitis B en ningún participante. Los títulos del VHC para los pacientes asignados a tratamiento con lopinavir-ritonavir y nelfinavir fueron, respectivamente, los siguientes: al inicio, 6.07 y 6.22 log UI/ml; en la semana 24 de tratamiento, 6.68 y 6.48 log UI/ml; y en la semana 48, 6.32 y 6.44 log UI/ml. Es decir, la media de la carga viral del VHC se incrementó entre 6.1% (grupo lopinavir-ritonavir) y 9.6% (grupo nelfinavir) luego del inicio de la TARGA y hasta la semana 24, mientras que dicho aumento, para la semana 48, fue de 1.1% para los pacientes que recibieron lopinavir-ritonavir y de 8.0% para los asignados a tratamiento con nelfinavir. El inicio de la TARGA se asoció con incrementos más pronunciados de la carga viral del VHC en aquellos participantes con bajos recuentos iniciales de células T CD4⁺.

El valor de la ALT aumentó un promedio de 45 U/l en la semana 24 (incremento del 111.4% con respecto al valor inicial) en el grupo de nelfinavir y disminuyó en 18 U/ml en promedio (descenso del 5.5% en relación con las cifras iniciales) en el grupo de participantes asignados al tratamiento con lopinavir-ritonavir. Luego de 48 semanas, los valores medios de ALT en ambos grupos no fueron estadísticamente diferentes en comparación con las cifras determinadas al inicio.

Ocho de los pacientes tratados con nelfinavir (19.5%) y 2 del grupo de tratamiento con lopinavir-ritonavir (6.9%) presentaron elevaciones bruscas de grado 3 o 4 en los valores de ALT. Estas exacerbaciones tendieron a ocurrir en forma más precoz cuando se empleó nelfinavir (*hazard ratio*, 2.93; intervalo de confianza del 95%, 0.62-13.8; $p = 0.18$). En los 2 casos asociados con el uso de lopinavir-ritonavir pareció coexistir un incremento simultáneo > 0.5 log UI/ml en la carga viral del VHC. Entre los casos asociados con nelfinavir, en 5 de 8 participantes se observó un descenso ligero de la carga viral o esta última no presentó cambios, mientras que los restantes 3 presentaron aumentos claros en los niveles de la carga.

Discusión

La relación entre la TARGA y la infección por VHC y HIV es polémica. La TARGA parece disminuir la tasa de mortalidad asociada con patologías hepáticas en personas con infección simultánea por ambos virus. Sin embargo, las preocupaciones acerca de la hepatotoxicidad en pacientes coinfectados han provocado la renuencia de algunos facultativos a iniciar la TARGA en pacientes con infección por VHC. Además, el hecho de que en estos casos sea más probable la aparición de grados más importantes de toxicidad podría provocar la interrupción prematura de la terapéutica antirretroviral.

Los autores comentan que este trabajo pudo demostrar diversos puntos importantes.

La prevalencia de infección simultánea por VHC en esta cohorte de pacientes infectados por HIV fue del 11%, cifra diferente de la observada en otros estudios. Se pudo observar con claridad el incremento en la carga viral del VHC luego del inicio de la TARGA; este aumento se asoció con una reconstitución inmunológica apropiada.

Además, los incrementos en la carga viral del VHC pueden estar acompañados de elevaciones agudas en los niveles de ALT. Estas últimas aportan un fundamento importante para efectuar la pesquisa de la infección por VHC en todos los pacientes infectados por HIV a quienes se les va a iniciar terapéutica antirretroviral. El hallazgo de incrementos diferenciales en las respuestas de la carga viral y de las enzimas hepáticas –en especial en aquellos pacientes con recuentos iniciales bajos de células T CD4⁺– justifica la realización de trabajos futuros que incluyan la evaluación histológica en el momento de la detección de la elevación aguda de las enzimas, para poder efectuar una correcta categorización del grado de daño hepático.

Autoevaluación de Lectura

El inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el HIV provoca:

- A. Marcado descenso de las cargas virales de ambos virus luego de 48 semanas de tratamiento.***
- B. Marcado descenso de la carga viral del VHC a las 24 semanas, con estabilización posterior a niveles iniciales.***
- C. Marcado descenso de la carga viral para el HIV con incrementos en la carga del VHC, independientemente del inhibidor de la proteasa empleado en la TARGA.***
- D. Marcada elevación en los niveles de las enzimas hepáticas a las 24 semanas de tratamiento, independientemente del inhibidor de la proteasa empleado en la TARGA, en más del 80% de los pacientes tratados.***

Respuesta Correcta

● TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD Y RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA

Sevilla, España

Los beneficios de la terapia antirretroviral de gran actividad exceden ampliamente el riesgo de potenciación para la fibrosis hepática progresiva en pacientes coinfectados con HIV y virus de la hepatitis C.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 55(4):417-419, Abr 2005

Autores:

Pineda J y Macías J

Institución/es participante/s en la investigación:

Service of Internal Medicine, Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

Título original:

[Progression of Liver Fibrosis in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Undergoing Antiretroviral Therapy]

Título en castellano:

Progresión de la Fibrosis Hepática en Pacientes Coinfectados con el Virus de la Hepatitis C y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana bajo Terapia Antirretroviral

Introducción

En los lugares en donde la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se encuentra fácilmente disponible, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha transformado en importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). En promedio, el 33% de los individuos HIV positivos en los EE.UU. están coinfectados por VHC, y el 66% de los portadores del HIV están infectados con VHC en algunas áreas del sur de Europa.

La hepatitis C crónica (HCC) induce necrosis e inflamación del hígado, las que parecen ser responsables de la fibrogénesis asociada. La mortalidad provocada por esta enfermedad proviene fundamentalmente de la aparición de fibrosis hepática progresiva, la que posteriormente conduce a cirrosis hepática descompensada.

Incidencia de fibrosis hepática en pacientes coinfectados por HIV y VHC

La progresión de la fibrosis hepática está acelerada en los pacientes coinfectados por HIV y VHC con HCC, y si bien el mecanismo subyacente a esta progresión acelerada continúa desconocido, parece estar relacionado con la inmunosupresión, ya que la gravedad de la fibrosis se asocia en forma inversa con el recuento de las células T CD4⁺. Por lo tanto, los individuos coinfectados con HIV que presentan HCC muestran fibrosis hepática avanzada en forma más frecuente que los pacientes sin infección por HIV. Si se asume que la progresión de esa fibrosis hepática es lineal a lo largo del tiempo, aquellos individuos podrían presentar cirrosis en menos de 20 años, aunque es más probable que la fibrosis potencie el proceso de fibrogénesis por sí misma, por lo que la progresión podría ser aun más rápida.

Efectos de la TARGA sobre la enfermedad relacionada con el VHC

Debido a que la aceleración de la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados por HIV y VHC parece estar relacionada con la inmunosupresión, sería esperable que esa progresión disminuyera como consecuencia de la reconstitución inmunológica inducida por la TARGA. En concordancia con este hecho, se ha observado que esta terapia reduce la mortalidad relacionada con causas hepáticas en esos individuos; sin embargo, en los pacientes coinfectados, todas las clases de drogas antirretrovirales han sido asociadas con algún grado de hepatotoxicidad. Los episodios de toxicidad hepática inducidos por drogas provocan necrosis e inflamación, lo que puede llevar a la potenciación de la fibrogénesis. Por lo tanto, la TARGA puede tener un efecto dual sobre la progresión de la fibrosis hepática asociada con la HCC.

Toxicidad hepática asociada con drogas antirretrovirales

Se ha propuesto que la reconstitución inmunitaria podría llevar a la potenciación de la lesión hepática causada por la TARGA en los pacientes coinfectados debido a una respuesta inmunológica más vigorosa. Sin embargo, varios estudios prospectivos han cuestionado esta hipótesis, ya que encontraron que la hepatotoxicidad relacionada con las drogas antirretrovirales está asociada con el grado de recuperación celular de los linfocitos T CD4⁺. De todas maneras, el mayor aumento de las células T CD4⁺ puede ser marcador de una mejor adherencia a la TARGA, lo que también incrementa el riesgo de hepatotoxicidad, al igual que otros factores como el consumo de alcohol, la infección por el virus de la hepatitis B y los valores basales más elevados de transaminasas. Los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa como la zidovudina, la didanosina o la stavudina pueden causar disfunción mitocondrial que conduzca a la acidosis láctica y a la esteatohepatitis, complicaciones que pueden desembocar en la insuficiencia hepática. Además de la hiperbilirrubinemia no conjugada asociada a la terapia con indinavir y atazanavir, los inhibidores de la proteasa pueden provocar también elevación de las transaminasas. Durante las primeras semanas de la terapia que incluye los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa puede aparecer lesión hepática en el contexto de hipersensibilidad a esas drogas, junto con erupción cutánea y fiebre. Sin embargo, entre el 50% y el 75% de los casos de toxicidad hepática aparecen luego de los 3 meses de tratamiento, y ese riesgo se incrementa marcadamente a lo largo del tiempo durante el primer año de tratamiento.

Efectos de las drogas antirretrovirales sobre la progresión de la fibrosis hepática

El impacto de las drogas antirretrovirales sobre la progresión de la fibrosis hepática relacionada con el VHC está lejos de ser aclarado, ya que los estudios prospectivos dirigidos a evaluar ese tema se enfrentan con 2 obstáculos mayores. En primer lugar se requieren biopsias secuenciales del hígado para determinar los cambios de la fibrosis en forma adecuada, y esta práctica es escasamente tolerada por los pacientes. El segundo problema es que las drogas antirretrovirales son prescritas en forma de combinaciones, lo que dificulta conocer en qué medida contribuye cada una de ellas a la lesión hepática.

Se efectuaron diversos ensayos retrospectivos para investigar métodos que solucionen esos problemas, y se utilizó el índice de progresión de la fibrosis para evaluar su velocidad de progresión. Sin embargo, este parámetro puede resultar engañoso debido a la falta de evolución lineal de la fibrosis y a los errores en la estimación de los datos acerca de la infección por el VHC. Se requieren estudios prospectivos a largo plazo, señalan los autores, para establecer definitivamente el impacto de las drogas antirretrovirales sobre la progresión de la enfermedad hepática relacionada con el VHC, y los objetivos de evaluación de esos estudios deberían ser clínicos, como la aparición de insuficiencia hepática o mortalidad hepática relacionada.

Manejo del paciente

En la actualidad se carece de información suficiente como para efectuar recomendaciones específicas acerca de la terapia antirretroviral en los pacientes coinfectados con HIV y VHC. De todas maneras, los beneficios proporcionados por la TARGA exceden el riesgo de la toxicidad hepática grave.

Es razonable emplear drogas que sean menos hepatotóxicas o que se supone que son protectoras contra la progresión de la fibrosis hepática, como los inhibidores de la proteasa, en terapia de primera línea. De todas maneras, ninguna droga debería ser excluida si no se cuenta con una alternativa disponible. La posibilidad de fibrosis hepática o potenciación de dicha fibrosis debe ser equilibrada con el riesgo de otros efectos indeseados, como la toxicidad metabólica o cardiovascular. Por otro lado, debería tenerse en cuenta que la TARGA previene la aparición de inmunosupresión grave, factor asociado con la fibrosis del hígado en los pacientes coinfectados. La infección por el VHC debería ser tratada con interferón pegilado y ribavirina si no existe contraindicación. Si bien la hipótesis no ha sido evaluada, es de esperar que la respuesta virológica sostenida lleve a la disminución del riesgo para la lesión hepática inducida por la TARGA. Los autores concluyen señalando que otros factores están asociados con la fibrosis hepática avanzada independientemente de la TARGA y deberían ser eliminados, como el consumo de alcohol y la infección por el virus de la hepatitis B, que debería ser tratada si estuviera presente.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes signos se encuentra presente en la hepatitis crónica?

- A. Necrosis.
- B. Inflamación.
- C. Fibrogénesis.
- D. Todos los anteriores.

Respuesta Correcta

● HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON COINFECCION POR HIV Y VIRUS DE LA HEPATITIS C BAJO TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD

Bethesda, EE.UU.

En esta reseña se analizaron las causas de hepatotoxicidad en las personas con coinfección por HIV y virus de la hepatitis C bajo terapia antirretroviral de gran actividad.

JAMA 292(2):243-250, Jul 2004

Autores:

Kottlil S, Polis MA y Kovacs JA

Institución/es participante/s en la investigación:

Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Critical Care Medicine Department, Warren G Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

Título original:

[HIV Infection, Hepatitis C Infection and HAART: Hard Clinical Choices]

Título en castellano:

Infección por HIV, Virus de la Hepatitis C y TARGA: Elecciones Clínicas Difíciles

Introducción

Las alteraciones en la función hepática constituyen una de las complicaciones más frecuentes en los individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La enfermedad hepática representa una causa frecuente de morbilidad en las personas con infección por HIV. En esta reseña se presenta un caso clínico de un paciente con infección por HIV y hepatotoxicidad que ejemplifica las complicaciones observadas durante la TARGA.

Caso clínico Paciente con diagnóstico de infección por HIV tratado con didanosina, lamivudina, abacavir, lopinavir/ritonavir y un complejo multivitamínico, al cual en una visita de seguimiento (julio de 2001) se le detectó un aumento en los niveles de transaminasas. Su recuento de células T CD4⁺ fue de 363 células/μl, la carga viral del HIV fue de 139 copias/ml y se encontraba asintomático. El hepatograma mostró niveles de fosfatasa alcalina (FAL) de 158 U/l, de alanina aminotransferasa (ALT) de 286 U/l, de aspartato aminotransferasa (AST) de 236 U/l, de bilirrubina total de 1.1 mg/dl y de bilirrubina directa de 0.5 mg/dl. En abril de 2001 en el hepatograma ya se habían observado aumentos leves en los niveles de ALT (43 U/l) y AST (57 U/l), los cuales también se habían notado en los 6 meses previos. El resto de los análisis de laboratorio estuvieron dentro

de límites normales. El diagnóstico de infección por HIV se realizó en 1992 y fue adquirida por contacto heterosexual. El paciente estaba en tratamiento con TARGA desde 1997. Tenía antecedentes de serología positiva para los virus de la hepatitis C (VHC) y de hepatitis B (VHB), con anticuerpos anti antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAc) y anti núcleo (*core*) del VHB (HBcAc), y ausencia de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg). El paciente negó el consumo de alcohol, el abuso de sustancias o el uso de acetaminofeno.

En julio de 2001 se suspendieron los fármacos antirretrovirales. Durante las siguientes 4 semanas se produjo una mejoría gradual en los niveles de FAL (105 U/l), de ALT (76 U/l), de AST (56 U/l) y de bilirrubina total (0.7 mg/dl); los niveles séricos de alfa-fetoproteína fueron normales, el recuento de células T CD4⁺ fue de 300 células/ μ l y la carga viral del HIV fue de 72 513 copias/ml. Las ecografías hepáticas fueron normales.

En agosto de 2001 se reinició el tratamiento con didanosina, lamivudina y lopinavir/ritonavir. Cuatro semanas después, en septiembre de 2001, las concentraciones de FAL, ALT, AST y bilirrubina total fueron de 123 U/l, 197 U/l, 107 U/l y 1.1 mg/dl, respectivamente. La tomografía computarizada (TC) mostró una leve infiltración grasa del hígado, y la biopsia hepática, cambios histológicos compatibles con hepatitis C crónica.

Los niveles plasmáticos de ARN del VHC fueron de 780 000 UI/ml y el genotipo del virus fue 1a. Desde agosto de 2002 hasta julio de 2003 recibió tratamiento con peginterferón alfa-2b (1.5 μ g/kg) y ribavirina (600 mg dos veces por día) durante 48 semanas. La carga viral del VHC no disminuyó, pero dentro de las 8 semanas del comienzo de la terapia se produjo la normalización de los niveles séricos de transaminasas, con un aumento leve subsecuente durante el seguimiento después de concluido el tratamiento. Al final de las 48 semanas de terapia combinada de peginterferón alfa-2b y ribavirina (julio de 2003) se repitió la biopsia hepática, en la cual se observó una mejoría en el puntaje de inflamación, pero no en el de fibrosis. En la consulta de seguimiento de abril de 2004 el paciente continuaba bajo tratamiento con didanosina, lamivudina y lopinavir/ritonavir, sin experimentar efectos adversos. La carga viral del HIV fue menor de 50 copias/ml, el recuento de células T CD4⁺ resultó de 422 células/ μ l, la carga viral del VHC fue de 226 200 UI/ml y los niveles de FAL, ALT, AST y bilirrubina total fueron de 111 U/l, 134 U/l, 142 U/l y 1.3 mg/dl, respectivamente.

Análisis

Desde el advenimiento de la TARGA, que incluye los inhibidores de la proteasa o los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI) el aumento de los niveles séricos de las transaminasas constituye la complicación más frecuente y difícil de tratar en los pacientes con infección por HIV. La hepatotoxicidad puede ser consecuencia de diversos factores tales como un efecto directo de la TARGA, el abuso de sustancias y la coinfección por VHC o VHB. La enfermedad hepática se observó con mayor frecuencia en las personas con infección por HIV que fallecieron, especialmente en aquellas con recuentos de células T CD4⁺ superiores a 200 células/ μ l. Diversos estudios indicaron que aproximadamente del 5% al 10% de todos los pacientes que inician el tratamiento antirretroviral experimentan aumentos en las enzimas hepáticas y algunos requieren la suspensión de la terapia. La hepatotoxicidad grave, definida como el incremento de grado 3 o 4 (> 5 veces y > 10 veces el límite superior normal, respectivamente) de las enzimas ALT y AST no es infrecuente en los individuos con infección por HIV, aun después de varios meses de terapia antirretroviral, pero raramente progresan a daño hepático clínicamente grave.

El tratamiento óptimo del aumento de las transaminasas no está bien establecido, en parte debido a los diversos factores contribuyentes y a la dificultad para distinguirlos. La presentación más común es similar a la observada en el caso clínico descrito: un incremento asintomático en los niveles de transaminasas. Los diagnósticos diferenciales del aumento de las transaminasas en un paciente con infección por HIV bajo terapia antirretroviral comprenden: la toxicidad inducida por drogas, inclusive las de venta libre como el paracetamol, la coinfección por el VHB o el VHC, el consumo de alcohol o el abuso de sustancias, las infecciones oportunistas sistémicas, el síndrome de reconstitución inmune, la esteatohepatitis no alcohólica y las neoplasias. El objetivo terapéutico en estos casos es determinar la etiología y minimizar la progresión del daño hepático.

En el caso presentado, los antecedentes de aumento de las enzimas hepáticas sugirieron la exacerbación de un problema crónico, posiblemente relacionado con las drogas antirretrovirales o la hepatitis C. La coinfección por VHC se observa en el 15% a 30% de los pacientes con infección por HIV en los EE.UU. debido a la vía de transmisión en común y la enfermedad hepática se volvió la principal causa de muerte en este grupo. La coinfección por VHB o VHC incrementa el riesgo de toxicidad hepática de grados 3 o 4 y las tasas de suspensión de la terapia antirretroviral debido a la hepatotoxicidad a más del doble. Por ende, es importante la detección de estos virus en todo

paciente con infección por HIV, idealmente antes del comienzo de la terapia antirretroviral. Las personas con infección crónica por VHB o VHC deben ser seguidos estrechamente para detectar toxicidad hepática. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad se producen debido a un efecto directo de las drogas antirretrovirales, la coinfección por VHB o VHC o la combinación de estos dos factores.

Hay diversos mecanismos por los cuales los agentes antirretrovirales pueden inducir hepatotoxicidad directa tales como la toxicidad mitocondrial (análogos de los nucleósidos), las reacciones de hipersensibilidad (abacavir, INNTI) y mecanismos tóxicos indefinidos (inhibidores de la proteasa). A menudo, aun en las circunstancias en las cuales se identificaron otros factores contribuyentes, la terapia antirretroviral debe suspenderse temporariamente para clarificar su papel en la toxicidad hepática. Deben interrumpirse todas las drogas en su conjunto, y no individualmente, para evitar la aparición de resistencia del HIV. No hay guías claras sobre el momento en que debe suspenderse la terapia antirretroviral. Los autores proponen interrumpir el tratamiento cuando los niveles de ALT o de AST aumentan más de 5 veces con respecto al límite superior normal. Una vez que los niveles de transaminasas retornan a los valores basales sin otra intervención, es posible intentar el reinicio del tratamiento antirretroviral. El rápido rebote de los niveles séricos de transaminasas en el caso presentado, confirma que las drogas antirretrovirales contribuyeron en parte a la hepatotoxicidad y probablemente potenciaron el efecto de la infección crónica por VHC.

Debido a que la esteatosis (acumulación grasa en el hígado sin inflamación) se observa frecuentemente con el uso de análogos de los nucleósidos, especialmente stavudina y didanosina, la evaluación del grado de infiltración grasa del hígado puede ser útil en el diagnóstico de toxicidad secundaria a agentes antirretrovirales. La esteatosis también debe diferenciarse de la esteatohepatitis (acumulación grasa en el hígado asociada con inflamación, necrosis y fibrosis). Los estudios por imágenes como la ecografía y la TC son útiles para detectar infiltración grasa del hígado y en la evaluación del órgano en búsqueda de otros procesos histopatológicos. Sin embargo, a diferencia de la biopsia hepática, ninguna de estas técnicas permite distinguir la esteatosis simple de la esteatohepatitis. Actualmente el único método que permite evaluar la gravedad del daño hepático relacionado con la infección por VHC es la biopsia hepática. En el caso presentado, los hallazgos de la biopsia hepática mostraron claramente cambios histológicos compatibles con hepatitis C crónica y progresiva como la etiología primaria para el aumento de los niveles de las transaminasas. Los pacientes con tal grado de inflamación hepática progresiva y fibrosis a menudo presentan intolerancia a las drogas antirretrovirales debido a la hepatotoxicidad inducida por estos agentes y tal intolerancia hace difícil mantener una adecuada supresión de la replicación del HIV. Si bien las tasas de respuesta a la terapia anti VHC (peginterferón alfa más ribavarina) son menores en pacientes con coinfección por HIV en comparación con aquellos con infección por VHC solamente, debe considerarse su uso a fin de disminuir la toxicidad hepática aditiva asociada con las drogas antirretrovirales.

La decisión de tratar la hepatitis C en personas con infección por HIV debe hacerse en forma individual. El objetivo principal del tratamiento de la infección por VHC es la inducción de una respuesta virológica sostenida (niveles indetectables de ARN del VHC en sangre luego de 24 semanas de finalizada la terapia), con la erradicación de la infección por el VHC. Esta meta es difícil de lograr con las terapias actuales en muchos pacientes con coinfección por HIV, en especial en aquellos con infección por el genotipo 1 del VHC. En el caso presentado, los niveles de ARN del VHC no declinaron, pero hubo un beneficio clínico manifestado por la disminución de los valores de las transaminasas, la mejoría de la tolerancia a la terapia antirretroviral y la disminución de la inflamación en la biopsia hepática. Se desconoce si este beneficio se mantiene a largo plazo o desaparece una vez que se suspende el tratamiento combinado anti VHC. Debido a que las personas con mayores recuentos de células T CD4⁺ tienden a tener mejores tasas de respuesta a la terapia, parece prudente considerar tempranamente el tratamiento en el curso de la infección por HIV, antes de que se produzca la declinación de las células T CD4⁺ o después de la terapia antirretroviral cuando hay un incremento en el recuento de estas células. Los estudios en curso pueden ayudar a definir los enfoques terapéuticos óptimos en los pacientes con coinfección por HIV y VHC y clarificar si las personas que no logran una respuesta virológica sostenida a la terapia combinada anti VHC presentarán mejorías bioquímicas e histológicas a largo plazo.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuándo debe comenzarse el tratamiento combinado con peginterferón alfa más ribavirina en pacientes con hepatotoxicidad y coinfección por HIV y virus de la hepatitis C (VHC) bajo terapia antirretroviral de gran actividad?

- A. Nunca.*
- B. Siempre.*
- C. Debe determinarse en forma individual.*
- D. Sólo deben tratarse los genotipos 2 y 3 del VHC.*

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Infectología, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada