

**TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL PACIENTE INFECTADO POR
VIH CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VHC**

Documento de Consenso

Coordinadores:

Nicolás Merchante y Juan A. Pineda

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario de Valme

Sevilla

Panel de expertos:

Julián de la Torre, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Antonio Rivero, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Luis F. López Cortés, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Mercedes González, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Dolores Merino, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas (HEPAVIR)

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas

Índice

Introducción.....	4
Importancia de la cirrosis en el paciente infectado por VIH.....	4
Aspectos peculiares del TAR en el paciente cirrótico.....	5
Metodología de elaboración de la guía y fundamento de las recomendaciones.....	6
Objetivos concretos de la guía.....	8
Indicaciones del TAR en el paciente coinfectado con cirrosis por VHC.....	9
¿Es beneficioso tratar a un paciente con cirrosis compensada?.....	9
¿Es beneficioso el TAR en el paciente con cirrosis en fase descompensada?.....	10
¿Cuándo iniciar el TAR?.....	11
Consideraciones especiales a tener en cuenta al elegir la pauta de TAR en el paciente coinfectado con cirrosis.....	12
¿Existen limitaciones para el TAR en el paciente con cirrosis derivadas de farmacocinética?.....	12
Monitorización del tratamiento: niveles de fármacos.....	13
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de núcleos(t)idos.....	14
ITINAN.....	15
IP.....	16
¿Existen limitaciones para el TAR en el paciente con cirrosis derivadas de hepatotoxicidad?.....	17
¿Existen limitaciones para el TAR en el paciente con cirrosis derivadas de interacciones farmacológicas?.....	18
Interacciones farmacológicas entre los fármacos antirretrovirales.....	18
ITIAN.....	18
ITINAN e IP.....	19
Interacciones de los fármacos antirretrovirales con el tratamiento frente al VHC.....	20
Interacciones de los fármacos antirretrovirales con otros fármacos.....	21

¿Cuál es el régimen de TAR más apropiado en el cirrótico naïve?.....	21
¿Hay que cambiar el TAR en un paciente con control virológico en el que se diagnostica una cirrosis?.....	24
¿Cuáles son las mejores pautas de rescate de TAR en el paciente con cirrosis?.....	24
¿Debe modificarse el TAR en un paciente con control virológico que entra en lista de espera de trasplante hepático?.....	27
Referencias.....	28
Tabla 1. Clasificación de las recomendaciones para la práctica clínica.....	40
Tabla 2. Clasificación de Child-Turcotte-Pugh.....	41
Tabla 3. Concentraciones plasmáticas mínimas recomendadas de los distintos IP en pacientes sin mutaciones de resistencia.....	42
Tabla 4. Interacciones de los antirretrovirales con los tuberculostáticos y otros fármacos de uso frecuente en la cirrosis hepática.....	43
Tabla 5. Pautas de TAR de inicio recomendadas en el paciente infectado por VIH con cirrosis.....	44

Introducción

Importancia de la cirrosis en el paciente infectado por VIH

La cirrosis hepática en el paciente infectado por el VIH es habitualmente el estadio final de la hepatitis crónica C y de la hepatitis crónica B, con o sin sobreinfección delta. Otros factores, como el consumo de alcohol, pueden contribuir al desarrollo de esta enfermedad y, ocasionalmente, ser su única causa en estos pacientes.

La frecuencia de cirrosis hepática en pacientes infectados por VIH en áreas específicas depende, en primer lugar, de la prevalencia de coinfección por virus de la hepatitis y, en segundo, de la técnica que se use para su detección. En España, el porcentaje de pacientes con cirrosis hepática en estudios transversales basados en biopsia hepática y realizados en pacientes coinfectados por VIH y virus de la hepatitis C (VHC) ha oscilado entre el 9% y el 17% [1-3]. Cuando el procedimiento usado es la elastometría transitoria, esta cifra alcanza el 20% para los pacientes coinfectados por VIH y VHC, el 7% para los coinfectados por VIH y virus de la hepatitis B (VHB) y el 50% de los portadores de los tres virus [4]. Por tanto, si asumimos que la prevalencia media actual de coinfección por virus de la hepatitis en nuestra área está en torno al 50% [5], puede calcularse que alrededor del 10% de los pacientes infectados por VIH que atendemos en nuestras consultas es portador de una cirrosis hepática vírica, a los que habría que añadir casos puntuales vinculados

a otra etiología, en los que no hay coinfección por virus hepatotropos. Hay que tener en cuenta que el diagnóstico de cirrosis puede pasar desapercibido, ya que un porcentaje importante de estos casos permanecen compensados y, a veces, poco o nada sintomáticos durante meses o años [6]. Es evidente, pues, que se trata de un problema frecuente.

Además, la cirrosis hepática vírica evoluciona de forma especialmente rápida en pacientes coinfectados por VIH. En enfermos con cirrosis descompensada, la probabilidad de supervivencia entre los coinfectados por VIH y VHC es del 25%, frente al 44% en los portadores únicamente del VHC [7]. Aunque faltan estudios comparativos sobre la evolución de la cirrosis compensada del paciente coinfectado por VIH y virus de las hepatitis y la de los enfermos no coinfectados, todo parece indicar que también la evolución de la enfermedad en esta fase es más rápida en enfermos coinfectados [6,8,9]. Así, la incidencia anual de primeras descompensaciones en pacientes coinfectados por VIH y VHC es del 7% [8,9], y el tiempo mediano libre de eventos de 4.3 años [6], lo que supone una incidencia más elevada que la comunicada previamente en pacientes monoinfectados por VHC [8]. Estos aspectos cobran mucha mayor importancia si se tiene en cuenta que el tratamiento antirretroviral (TAR) puede modificar la evolución acelerada de la cirrosis asociada al VHC del paciente coinfectado.

Aspectos peculiares del TAR en el paciente cirrótico

Al lado de la capacidad que puede tener el TAR para modificar la evolución de la cirrosis hepática vírica del paciente coinfectado por VIH, este tratamiento tiene algunas peculiaridades en esta población concreta, como son una distinta farmacocinética derivada de la insuficiencia hepatocelular y una frecuencia de toxicidad hepática mayor que en pacientes no cirróticos, lo que en parte puede deberse a la anterior circunstancia. Finalmente, los pacientes con cirrosis compensada en los que no existe contraindicación, responden al tratamiento antiviral de la hepatitis C con interferón pegilado y ribavirina de forma similar a como lo hacen los enfermos sin cirrosis [10]. En estos pacientes, los análogos de nucleósido que se usan como parte del TAR condicionan la respuesta al tratamiento de la hepatitis C [10,11]. Todas las circunstancias anteriores plantean un desafío al clínico que debe instaurar un TAR en un paciente cirrótico, que debe ser afrontado, lamentablemente, con una base de evidencia pobre en la actualidad. Es llamativo que, pese a la dimensión de este problema, los estudios específicos sobre TAR en cirróticos brillen por su escasez. En este contexto, la realización de esta guía, que pretende recoger la evidencia disponible sobre este tema actualmente, queda plenamente justificada.

Metodología de elaboración de la guía y fundamento de las recomendaciones

Las recomendaciones de esta guía se fundamentan en datos científicos y en la opinión de expertos. Como punto de partida, el panel de expertos discutió y elaboró las cuestiones concretas de aplicabilidad clínica a las que debía

responder la guía. Para contestar a estas preguntas, explicitadas en el apartado siguiente de la guía, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva dirigida a identificar todos los artículos científicos relacionados con el TAR en el paciente coinfectado por VIH y VHC mencionados en las principales bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE) y en la base de datos de revisiones sistemáticas de la Cochrane Library. Además se revisaron las principales guías internacionales y nacionales de TAR, las bases bibliográficas personales del panel de expertos y las comunicaciones presentadas en los principales congresos y reuniones internacionales de patología infecciosa, hepatología y farmacología. Se revisaron de forma sistemática y se discutieron todos los trabajos escritos en lengua inglesa ó española. No se estableció a priori ninguna otra condición de exclusión de la búsqueda bibliográfica. A continuación, el panel de expertos discutió de forma presencial la evidencia disponible para poder responder a las preguntas formuladas al inicio del proceso de elaboración de la guía y elaborar las consecuentes recomendaciones.

Para graduar la evidencia en la que se sustentan las recomendaciones se ha seguido el sistema usado en la guía de uso de antirretrovíricos del Departamento de Salud y Servicios Humanos del NIH de Estados Unidos (DHHS) [12]. Cada recomendación se acompaña de una valoración, que incluyen una letra y un número romano (tabla 1). La letra indica la solidez de la recomendación según la opinión de los autores de la guía. El número romano representa la calidad del dato científico que apoya la recomendación. Cuando no se dispone de datos apropiados, éstos no son concluyentes o sean

contradictorios, la recomendación se fundamenta en la “opinión de los expertos”. En este último caso las recomendaciones recogen la opinión del panel de expertos de la guía. Todas las recomendaciones basadas en la opinión del panel de expertos que se recogen en la guía se han obtenido por unanimidad de criterio tras su discusión.

Objetivos concretos de la guía

Para su elaboración y aplicación posterior, el presente documento ha tratado de responder a una serie de preguntas concretas de interés clínico y aplicabilidad diaria en el manejo del TAR del paciente coinfectado por VIH y VHC con cirrosis de origen viral. A lo largo de la guía, se exponen las recomendaciones concretas de los autores para los distintos escenarios planteados. Estas preguntas se resumen a continuación:

1. ¿Es beneficioso el TAR en un paciente coinfectado con cirrosis compensada?
2. ¿Es beneficioso el TAR si la cirrosis se encuentra ya en fase descompensada?
3. ¿Existen limitaciones específicas para el TAR en el paciente con cirrosis derivadas de la farmacocinética, hepatotoxicidad ó interacciones medicamentosas?
4. ¿Cuál es el régimen de TAR más apropiado en el cirrótico naïve?
5. ¿Hay que cambiar el TAR en un paciente con control virológico en el que se diagnostica una cirrosis?

6. ¿Cuáles son las mejores pautas de rescate de TAR en el paciente con cirrosis?
7. ¿Qué consecuencias sobre el TAR debe tener la decisión de iniciar tratamiento antiviral frente al VHC en un paciente con cirrosis por VHC?
8. ¿Debe modificarse el TAR en un paciente con control virológico que entra en lista de espera de trasplante hepático?

Indicaciones del TAR en el paciente coinfectado con cirrosis por VHC

¿Es beneficioso tratar a un paciente con cirrosis compensada?

Además de su efecto protector sobre la progresión de la fibrosis hepática [1,3,11-15], el TAR parece tener un impacto beneficioso en la evolución clínica de la enfermedad hepática en el paciente coinfectado. En estudios retrospectivos de pacientes coinfectados por VIH y VHC considerados globalmente [16,17], la exposición a TAR se ha asociado con una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa y de la mortalidad específica atribuible a la enfermedad hepática. Por otra parte, en un estudio prospectivo que incluyó a 1011 pacientes coinfectados que iniciaron su primer régimen de TAR, 58 de ellos con cirrosis compensada, las variables relacionadas con una adecuada respuesta al TAR, como la ganancia de células CD4 ó el porcentaje de tiempo con viremia indetectable durante el seguimiento, se asociaron de forma independiente con un menor probabilidad de desarrollo de descompensación o muerte por la hepatopatía [9]. Por este motivo, el TAR en

este contexto tiene un efecto claramente beneficioso y debe recomendarse **(AII)**.

¿Es beneficioso el TAR en el paciente con cirrosis en fase descompensada?

Aunque existen menos datos en este escenario, los estudios que han tratado de evaluar el impacto del TAR en la supervivencia del paciente coinfectado con cirrosis descompensada indican que incluso en esta fase de la hepatopatía, la exposición a TAR es uno de los factores que se asocian a una mayor supervivencia [6,17,18]. Así, en un estudio retrospectivo que incluyó a 153 pacientes coinfectados que habían presentado la primera descompensación de la cirrosis, la ausencia de TAR durante el seguimiento posterior al primer episodio de descompensación fue uno de los factores independientes asociados a mortalidad hepática [17]. Además, la presencia de un recuento de células CD4 bajo ha sido de forma uniforme uno de los predictores independientes de mortalidad hepática [6,18,19]. No obstante, en estos estudios, por su diseño, la administración de TAR pudo sesgarse hacia los pacientes menos enfermos desde el punto de vista hepático, y no puede excluirse que la presencia de un recuento de células CD4 bajo pudiera ser un reflejo, al menos parcialmente, del grado de hipertensión portal que presentaban los pacientes. Aunque solamente ensayos clínicos controlados y randomizados podrán dar una respuesta definitiva a la cuestión de si el TAR beneficia la evolución de la cirrosis hepática vírica en fase descompensada en los pacientes coinfectados, los datos disponibles que sugieren que este efecto

beneficioso realmente existe son más numerosos y parecen más consistentes con la evolución de la hepatitis C como enfermedad oportunista en el paciente infectado por VIH que los que no apoyan esta hipótesis. Por todo ello, el TAR debe recomendarse en aquellos pacientes con cirrosis, independientemente de que ésta se encuentre ya en fase descompensada o no **(AII)**.

¿Cuándo iniciar el TAR?

Hasta el momento ninguna de las principales guías de TAR recoge recomendaciones específicas para los pacientes con cirrosis hepática en cuanto a los criterios para su inicio, por lo que éste se considera indicado en las mismas circunstancias que en la población general infectada por VIH [12,20,21]. No obstante parece razonable, debido a la evidencia creciente del efecto beneficioso del TAR en la evolución de la enfermedad hepática, considerar su administración en los pacientes cirróticos asintomáticos de forma independiente al recuento de células CD4 **(BIII)**, con el objetivo de preservar el deterioro inmunológico y consecuentemente enlentecer la progresión de la enfermedad hepática.

Otro aspecto de interés en la práctica clínica diaria estriba en cuál es el momento más adecuado para tratar la hepatitis crónica C, si antes o después del inicio del TAR. En opinión de los autores de la guía, en aquellos pacientes con cirrosis compensada con un recuento mayor de 500 células CD4/mm³ debe considerarse primero la posibilidad de tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina de forma previa al inicio del TAR, dado que la posibilidad

de alcanzar una respuesta viral sostenida es mayor en ausencia de tratamiento concomitante con TAR **(BII)** [10]. En caso de que el paciente presente un recuento menor de 500 células CD4/mm³, la opinión del panel de expertos es favorable al inicio del TAR y, con posterioridad, valorar el tratamiento frente al VHC **(BIII)**. En aquellos pacientes que no sean candidatos a tratamiento frente al VHC, por ausencia de respuesta a tratamiento previo o contraindicaciones, incluyendo la cirrosis descompensada, el TAR debe iniciarse de forma independiente a la cifras de células CD4, tal y como se ha indicado anteriormente.

Consideraciones especiales a tener en cuenta al elegir la pauta de TAR en el paciente coinfectado con cirrosis

¿Existen limitaciones para el TAR en el paciente con cirrosis derivadas de la farmacocinética?

En pacientes con cirrosis hepática se han observado que los niveles de algunos fármacos antirretrovirales, como lopinavir [22] ó efavirenz [23] están elevados, especialmente en los pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave. El significado clínico de estas elevaciones es desconocido, pero mientras que en los pacientes en clase A de la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) (tabla 2) es probablemente muy escaso, en enfermos con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B y C de CTP) podría condicionar fenómenos tóxicos. Por estas razones, en las guías generales de TAR se recomienda, especialmente en los enfermos en clase B y C de CPT, no

usar en lo posible la mayor parte de los inhibidores de la proteasa (IP) y de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINAN), o en el caso de los primeros, no potenciarlos con ritonavir [12,20]. Estas recomendaciones en la mayor parte de los casos provienen de las directrices de uso que proporcionan las compañías fabricantes, y no siempre existen estudios clínicos sólidos que las soporten. Además, su seguimiento al pie de la letra implicaría que habría pacientes coinfectados en los que no existirían opciones terapéuticas o en los que habría que usar dosis modificadas, cuya eficacia antivírica no está garantizada.

Monitorización del tratamiento: niveles de fármacos

En situaciones como en la cirrosis hepática, en las que la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de los fármacos antirretrovirales pueden estar muy alterados, medir las concentraciones de los fármacos administrados puede ser de gran utilidad, junto con los datos clínicos y virológicos, en el manejo de los pacientes en términos de eficacia y toxicidad. Así, en opinión de los autores de esta guía, el manejo óptimo del paciente coinfectado con cirrosis hepática que recibe TAR debería incluir la determinación rutinaria de niveles plasmáticos de fármacos para el ajuste correcto de dosis de los mismos en presencia de insuficiencia hepática moderada-grave (estadío B7 de CTP ó superior) **(BIII)**. En caso de no existir disponibilidad de la técnica, debe considerarse remitir al paciente al centro más próximo que tenga acceso a la determinación de niveles de antirretrovirales **(CIII)**.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos

De los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos (ITIAN), sólo zidovudina y abacavir se metabolizan a nivel hepático. Los estudios iniciales sobre la farmacocinética de zidovudina en pacientes con hepatitis crónica y/o cirrosis sugirieron la existencia de concentraciones elevadas de esta droga en presencia de disfunción hepática [24,25]. Sin embargo, no se han comunicado nuevos datos que se añadan a los arrojados por estos primeros estudios, llevados a cabo en un número muy pequeño de pacientes. Además, la experiencia clínica indica que la dosis estándar de zidovudina es en general bien tolerada. Por ello, no se considera necesario el ajuste de dosis de zidovudina en los pacientes con insuficiencia hepática (**BIII**). La información sobre la farmacocinética de abacavir en la cirrosis también es muy limitada, y prácticamente se limita a un único estudio no publicado. En dicho estudio, llevado a cabo en 9 pacientes con cirrosis en estadio A5 ó A6 de CTP, tras una dosis única de 600 mg de abacavir, el área bajo la curva concentración-tiempo y la vida media se incrementaron un 89% y un 58% respectivamente, no observándose ningún efecto adverso [26]. En base a estos resultados, la ficha técnica del producto [27] recoge su contraindicación en caso de afectación hepática moderada ó severa, además de recomendar una dosis de 200 mg dos veces al día en pacientes con afectación hepática leve. Sin embargo, el alto índice terapéutico de abacavir desaconseja el uso de una dosificación cuya eficacia no está probada y, además es prácticamente imposible usarla con las presentaciones actuales del fármaco. A falta de una

mayor evidencia y teniendo en cuenta que en el citado estudio no se presentó ningún efecto adverso significativo, los autores creen que no debe desestimarse el uso de abacavir en los pacientes con cirrosis hepática recomendándose además usar la dosis estándar (**BIII**). El resto de ITIAN se eliminan fundamentalmente por vía renal y no precisan ajuste de dosis [28].

ITINAN

Tanto efavirenz como nevirapina son metabolizadas por las enzimas del citocromo P450 a nivel hepático. En el caso de efavirenz existen datos concluyentes que sugieren que sus niveles están aumentados en los pacientes con insuficiencia hepática [23,29]. Dado que los niveles de efavirenz se correlacionan con su eficacia y la aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos [30-33], resulta de especial importancia la determinación de los niveles de este fármaco de forma rutinaria en los pacientes con cirrosis para guiar las dosis, ya que podría evitar una retirada del tratamiento (**BII**). En ausencia de disponibilidad de esta técnica y en presencia de insuficiencia hepática leve-moderada (estadio A ó B de CTP), deben usarse inicialmente las dosis habituales con especial vigilancia de la aparición de efectos adversos, especialmente de sistema nervioso central (**BII**). En el caso de la nevirapina, Nuñez y cols. [34] encontraron que sus niveles plasmáticos eran similares en los individuos con hepatitis crónica C y en los controles. Sin embargo, los pacientes que mostraron toxicidad hepática significativa en dicho estudio tuvieron niveles plasmáticos de nevirapina significativamente más elevados. Por tanto, también se recomienda realizar monitorización de niveles en caso de que se realice tratamiento con nevirapina, debiéndose reducir las dosis si es

necesario, con el objetivo de mantener una concentración valle mayor o igual a 3 µg/mL [32,33] **(CII)**.

IP

Todos los IP son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 y sus concentraciones plasmáticas suelen ser más elevadas en los pacientes con cirrosis. Así, se ha demostrado que el metabolismo de nelfinavir se encuentra disminuido en los pacientes con cirrosis [35,36], pero dado que éste hecho no se acompaña de un incremento de la toxicidad, no se recomiendan disminuciones de dosis en los pacientes con cirrosis [28]. Lo mismo sucede en el caso de lopinavir y saquinavir [22,28]. En el caso de atazanavir, la información aportada por la compañía fabricante sobre 16 pacientes con disfunción hepática expuestos a una dosis única de 400 mg, sugiere que los niveles de atazanavir en la cirrosis se encuentran elevados [37]. En base a estos datos, la empresa fabricante recomienda reducir la dosis a 300 mg en los pacientes estadio B de CTP y no potenciarlo con ritonavir, desaconsejando su uso en el estadio C [37]. En el caso de fosamprenavir, los datos sobre su farmacocinética en pacientes con cirrosis se circunscriben a los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (estadios A y B CTP), por lo que el fabricante desaconseja su uso en estadio C [38]. En los pacientes con insuficiencia hepática leve (estadio A CTP) se recomienda reducir la dosis de ritonavir a 100 mg/d (con fosamprenavir 700 mg/12h ó 1400 mg en pauta QD) **(AII)** [39]. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (estadio B CTP) no se recomienda reducir la dosis de fosamprenavir dado que se ha

constatado que los niveles plasmáticos con una dosificación de 700/100 mg QD son inferiores a los necesarios para garantizar la eficacia [39]. Aunque se ha sugerido que la dosis idónea en este supuesto podría ser de 450 mg fosamprenavir/12h junto a ritonavir 100 mg/24h [39], ésta posología se ha estimado de forma indirecta en base a los parámetros farmacocinéticos obtenidos con otras pautas, por lo que no existe seguridad de su eficacia. Por este motivo, el panel de expertos desaconseja por el momento también el uso de dicha pauta en la insuficiencia hepática moderada **(DII)**.

Teniendo en cuenta todo lo anterior y dado el amplio margen terapéutico de los IP, parece razonable monitorizar sus concentraciones plasmáticas en presencia de insuficiencia hepática moderada-grave (estadio B7 de CTP ó superior) y ajustar su dosificación antes de iniciar un tratamiento con una dosificación en la que pueda estar comprometida su eficacia **(BIII)**. En la tabla 3 se recogen las concentraciones plasmáticas mínimas recomendadas de los distintos IP en pacientes sin mutaciones de resistencia.

¿Existen limitaciones para el TAR en el paciente con cirrosis derivadas de hepatotoxicidad?

Aunque se sabe que un mayor grado de fibrosis hepática preexistente se asocia a más riesgo de hepatotoxicidad por TAR [40-42], los datos sobre toxicidad hepática de los fármacos antirretrovíricos en pacientes cirróticos son muy limitados y han sido obtenidos de poblaciones muy pequeñas de pacientes. Así, en una cohorte de 32 enfermos cirróticos, que habían recibido

como tercer fármaco nevirapina, efavirenz o lopinarivir/ritonavir, la frecuencia de hipertransaminasemia grado 3 ó 4, definida de acuerdo con los criterios de Sulkowski [43], fue, respectivamente, del 60%, 28% y 50% [44], cifras mucho más elevadas que las que se observan en pacientes no cirróticos. En un grupo de 24 pacientes con cirrosis hepática vírica, en su mayor parte compensados, que recibió atazanavir/ritonavir, la frecuencia de hipertransaminasemia grado 3 o 4 fue 8.3%, es decir, similar a la observada en enfermos sin cirrosis [45]. De modo similar, la cirrosis no fue un predictor independiente de hiperbilirrubinemia asociada a este fármaco [45].

En cualquier caso, no existen evidencias para contraindicar el uso de ningún fármaco antirretroviral, a excepción de que el paciente esté siendo tratado simultáneamente con ribavirina como parte del tratamiento de la infección por VHC. En caso de tratamiento concomitante con ribavirina está contraindicado el uso de didanosina (ddl) **(EI)**. No obstante, aún en ausencia de tratamiento concomitante frente al VHC, se aconseja evitar en lo posible el uso de ddl por el riesgo de toxicidad mitocondrial **(CIII)**.

¿Existen limitaciones para el TAR en el paciente con cirrosis derivadas de interacciones farmacológicas?

Interacciones farmacológicas entre los fármacos antirretrovirales

ITIAN

En general, los ITIAN no tienen interacciones farmacológicas entre sí ni con otros antirretrovirales que requieran especial consideración en pacientes con hepatopatía. El análogo de nucleótido tenofovir posee interacciones particulares, entre ellas con algunos IP. Tenofovir se activa por fosforilación intracelular y se elimina casi inalterado por vía renal. Su asociación con IP potenciados con ritonavir incrementa el área bajo la curva de tenofovir entre 22%-34% [46,47], así como el riesgo de deterioro de la función renal, probablemente por acúmulo intracelular de tenofovir en el túbulo proximal por interacción con ritonavir [48]. No obstante, en la población general infectada por VIH no se recomienda cambio de dosis aunque sí vigilancia de la función renal [12]. En la práctica diaria, la seguridad renal de la asociación de tenofovir con los IP es elevada, incluso en pacientes coinfectados por VIH y VHC, con deterioro renal relevante en menos del 1% de los pacientes tras un año de seguimiento [49-51]. Sin embargo, la asociación de tenofovir con un IP potenciado con ritonavir podría aumentar el riesgo de insuficiencia renal en la cirrosis avanzada [52-54]. Por ello, cuando se asocie tenofovir con un IP potenciado con ritonavir en pacientes con cirrosis avanzada debe realizarse una vigilancia estrecha de la función renal, preferiblemente con fórmulas que estiman el aclaramiento de creatinina **(AIII)**.

ITINAN e IP

Nevirapina y efavirenz son inductores enzimáticos del citocromo P450, sistema que metaboliza los IP [55], causando descenso de sus niveles plasmáticos. Así, efavirenz redujo un 74% el área bajo la curva de atazanavir en un estudio [56], por lo que se recomienda aumentar la dosis de atazanavir/ritonavir a

400/100 mg c/24 h [12,20]. Del mismo modo, fosamprenavir requiere más dosis de ritonavir en la pauta QD (1400/300) y, en pacientes experimentados, lopinavir/r debe aumentarse a 600/150 mg c/12 h [12,20]. Sin embargo, no hay datos concretos sobre las interacciones al coadministrar ITINAN e IP en pacientes con insuficiencia hepática. Tal y como se ha discutido con anterioridad, tanto los niveles de ITINAN como los de IP parecen estar más elevados en los pacientes con cirrosis, por lo que el riesgo potencial de interacción entre ambos al coadministrarse en los pacientes con insuficiencia hepática puede ser más elevado. Por ello, en presencia de insuficiencia hepática leve (estadio A de CTP) la combinación de ITINAN con IP debe, en la medida de lo posible, evitarse **(DII)**. Si no hay otra alternativa, se utilizarán las dosis habituales, sin incremento de dosis del IP, con monitorización de niveles plasmáticos **(BIII)**. Esta asociación no debe usarse en presencia de insuficiencia hepática moderada ó severa (estadios B y C de CTP) salvo que no existan otras opciones terapéuticas que permitan asegurar la eficacia **(DII)**.

Interacciones de los fármacos antirretrovirales con el tratamiento frente al VHC

El uso concomitante de ribavirina y ciertos análogos de nucleósidos puede hacer que se produzcan interacciones, que reducen la eficacia del tratamiento de la hepatitis C o aumentan la toxicidad relacionada con las dos terapias. Así, el uso concomitante de didanosina y ribavirina, aumenta el riesgo de acidosis láctica, hiperlactatemia y pancreatitis [57,58]. En el caso específico de los pacientes con cirrosis hepática, la utilización de didanosina en enfermos en tratamiento con interferón pegilado y ribavirina puede precipitar la aparición de

una descompensación [59], por lo que no debe administrarse nunca **(EI)**. El uso de zidovudina en estos pacientes aumenta el riesgo de anemia [60], por lo que debe ser evitado **(DII)**. Recientemente se ha demostrado que los pacientes que se tratan con abacavir responden peor al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina que los que reciben otros análogos de nucleósido, lo que podría deberse a que ambos son análogos de la guanósina y podrían competir por una misma vía de fosforilación [10,11,61,62]. Por el contrario, los pacientes que reciben tenofovir junto con lamivudina o emtricitabina responden igual que los tratados con interferón pegilado y ribavirina sin TAR simultáneo [10] y mejor que los que toman abacavir y lamivudina [62]. Por esta razón, la pareja de análogos de nucleósidos tenofovir y emtricitabina o lamivudina constituyen la elección más adecuada para el paciente que va a recibir tratamiento simultáneo con interferón pegilado y ribavirina **(AII)**. Sería prudente pues, usar abacavir como una pauta alternativa en este contexto **(BIII)**.

Interacciones de los fármacos antirretrovirales con otros fármacos

Las principales interacciones de los antirretrovirales con otros fármacos de uso común en el paciente cirrótico se resumen en la tabla 4.

¿Cuál es el regimen de TAR más apropiado en el cirrótico naïve?

Por el momento, no existen datos que limiten el uso de ningún fármaco antirretroviral en el paciente coinfectado por VHC, si bien parece razonable priorizar el uso de aquellos con un menor grado de hepatotoxicidad **(BIII)**.

Aunque en el caso concreto de los pacientes con insuficiencia hepática la mayoría de los antirretrovirales precisarán ajustes de dosis y algunos de ellos monitorización de sus niveles plasmáticos, tal y como se ha discutido en los apartados previos, no existe ningún antirretroviral que de entrada esté formalmente contraindicado en caso de cirrosis hepática de los que forman parte de las pautas de inicio recomendadas en la población general **(BIII)**. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática severa (estadío B9 de CTP ó superior) la experiencia para la mayoría de los antirretrovirales es muy escasa y todos los fármacos deben usarse con precaución por su potencial hepatotoxicidad **(CIII)**.

Las guías actuales de TAR no recogen recomendaciones específicas de esquemas de TAR para el paciente cirrótico, recomendándose elaborar un régimen con las mismas directrices que para el resto de individuos [12,20,21]. En efecto, no hay evidencia disponible que permita hacer recomendaciones sobre cuál es la pauta de TAR de inicio más apropiada en el paciente coinfectado con cirrosis. En opinión del panel de expertos de esta guía y teniendo en cuenta los beneficios y peculiaridades que el TAR tiene en este escenario, se necesita generar esta evidencia con ensayos clínicos comparativos que evalúen la eficacia y toxicidad de las distintas pautas de TAR actualmente recomendadas y establezcan si existe alguna pauta que deba considerarse de elección.

La información disponible en la actualidad es del mismo modo insuficiente para poder establecer recomendaciones respecto a la elección del tercer fármaco,

incluyendo la decisión de usar un ITINAN ó un IP. Aunque no existen estudios comparativos, la hepatotoxicidad de nevirapina parece ser mayor que la de efavirenz en los pacientes con fibrosis avanzada [44,63]. Por otra parte, dos de los principales estudios que han evaluado el impacto de la pauta de TAR sobre la progresión de la fibrosis hepática arrojan resultados contradictorios y comparten limitaciones importantes en su diseño [15,64]. Por último, los estudios de seguridad llevados a cabo en pacientes cirróticos son escasos y se circunscriben a IP [39,45,65,66]. En ellos, el uso de IP parece seguro en este contexto.

Mención aparte merece atazanavir. Aunque ha sido recientemente aprobado por la EMEA para su uso en pacientes naïve [12], atazanavir está considerado como una pauta de tratamiento alternativa en dos de las principales guías actuales [20,21]. Los autores de este documento de consenso son partidarios de su inclusión dentro de las opciones de primera línea para la elaboración de la pauta de TAR en el paciente cirrótico **(CII)**. Esta recomendación se fundamenta en la amplia experiencia acumulada en los últimos años y la excelente tolerabilidad demostrada en el paciente cirrótico [45,65]. Así, en un estudio reciente de pacientes coinfectados que recibieron tratamiento con atazanavir, la tasa de hepatotoxicidad severa en pacientes con cirrosis fue del 8.3%, cifra similar a la observada en los pacientes sin cirrosis en el mismo estudio [45]. En otro trabajo reciente en el que se analizó la seguridad de atazanavir en 38 pacientes con cirrosis, previamente descompensada en 8 de ellos, tan sólo un paciente suspendió la medicación por toxicidad y no se produjo ninguna descompensación de la cirrosis durante el tratamiento [65].

En la tabla 4 se resumen las pautas recomendadas por el panel de expertos de esta guía para el TAR de inicio en el paciente infectado por VIH con cirrosis.

¿Hay que cambiar el TAR en un paciente con control virológico en el que se diagnostica una cirrosis?

Dado que no existe en el momento actual ninguna pauta de TAR que se considere de elección en el paciente coinfectado con cirrosis hepática, no existe ninguna justificación en términos de eficacia para modificar una pauta de TAR que esté siendo eficaz y bien tolerada **(AIII)**. En caso de establecerse el diagnóstico de cirrosis en un paciente que recibe TAR y se encuentra estable desde el punto de vista de la infección VIH, tan sólo se recomienda modificar el TAR si concurre alguna circunstancia específica que así lo justifique de las que se han ido enumerando en los apartados previos de farmacocinética, hepatotoxicidad ó interacciones.

¿Cuáles son las mejores pautas de rescate de TAR en el paciente con cirrosis?

Para la definición de fracaso terapéutico en los pacientes con cirrosis se deben considerar los mismo criterios empleados en la población general de pacientes infectados por el VIH [12, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. La única consideración especial en la que la presencia de cirrosis hepática puede condicionar la toma de decisiones en el paciente con fracaso del TAR es

la definición de fracaso inmunológico. Hay que recordar que en los pacientes cirróticos la presencia de linfopenia persistente con viremia controlada no es una situación infrecuente como consecuencia de la existencia de hipertensión portal e hiperesplenismo [67] y no debe ser automáticamente atribuida a un fracaso inmunológico del tratamiento. Por este motivo y para evitar el riesgo de cambiar de forma innecesaria un TAR eficaz y bien tolerado por otro que potencialmente pudiera no serlo, en los pacientes cirróticos la falta de incremento de linfocitos CD4+ de forma aislada no debería considerarse criterio suficiente para establecer el diagnóstico de fracaso del TAR **(CIII)**.

El nivel de evidencia sobre la seguridad y la posología óptima de los fármacos cuyo uso primordial es el TAR de rescate en el escenario de la cirrosis hepática es muy limitado. Enfuvirtide no requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática [12,20]. El uso de tipranavir/ritonavir ha sido contraindicado en pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática moderada o grave (estadios B ó C de CTP) [12,20]. Sin embargo en una cohorte de pacientes con una elevada frecuencia de coinfección por virus de las hepatitis, la tolerabilidad hepática del tipranavir/ritonavir fue buena, incluyendo aquellos pacientes con fibrosis avanzada [66]. En dicho estudio, de los 9 pacientes que presentaban cirrosis al inicio del tratamiento, tan sólo uno sufrió una descompensación [66]. El nivel de evidencia sobre la seguridad de darunavir en pacientes cirróticos es muy limitado. De hecho, uno de los ensayos clínicos de registro del fármaco se excluyeron pacientes coinfectados por virus de la hepatitis [68]. Recientemente, se han comunicado algunos casos de toxicidad hepática severa en pacientes en tratamiento con darunavir, lo que ha motivado la inclusión de una alerta en

la ficha técnica del producto (www.prezista.com). La seguridad y eficacia de maraviroc no ha sido estudiada específicamente en pacientes con hepatopatía crónica avanzada. En los estudios de desarrollo de maraviroc aproximadamente el 6% de los pacientes estaban coinfectados por virus de hepatitis B y el 6% por virus de hepatitis C [69,70]. Debido al escaso número de pacientes coinfectados incluidos no pueden obtenerse conclusiones concernientes a su seguridad hepática en el contexto de la coinfección y mucho menos en el de la cirrosis. Los únicos datos disponibles sobre la seguridad hepática de raltegravir en pacientes coinfectados por VIH y/o VHC/VHB provienen de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos de registro del fármaco P018 y P019, conocidos como BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 [71,72]. En estos estudios, se permitió la inclusión de pacientes con coinfección por VHC y VHB clínicamente estables, si bien se excluyeron a aquellos pacientes con niveles de transaminasas basales 5 veces superiores al límite superior de la normalidad. La frecuencia de hepatotoxicidad en el subgrupo de pacientes coinfectados por VHC ó VHB fue superior a la de pacientes sin coinfección tanto en el grupo de raltegravir como en el del placebo, lo que indica que la coinfección por VHC y/o VHB, como sucede con otros antirretrovirales, incrementa el riesgo de hepatotoxicidad por raltegravir. Por el contrario, el nivel de evidencia sobre la seguridad de raltegravir en pacientes con cirrosis hepática es nulo. No disponemos de datos en la actualidad sobre la seguridad de etravirina en el paciente coinfectado por virus de la hepatitis, ni lógicamente en pacientes cirróticos.

En resumen, no existe suficiente información sobre el perfil de seguridad hepática de los nuevos fármacos (maraviroc, darunavir, raltegravir y etravirina) en pacientes cirróticos. Por ello su uso debe evitarse a menos que las ventajas del mismo superen el inconveniente que supone la falta de información sobre la seguridad de estos fármacos **(CIII)**.

¿Debe modificarse el TAR en un paciente con control virológico que entra en lista de espera de trasplante hepático?

Tal y como se ha discutido con anterioridad, el TAR está indicado y aumenta la supervivencia en los pacientes con cirrosis hepática descompensada. Por ello, si un paciente es candidato a trasplante hepático y no recibía previamente TAR, éste debe iniciarse siguiendo las pautas anteriormente descritas en esta guía **(CIII)**. Si el paciente estaba recibiendo un TAR eficaz con buena tolerancia debe mantenerse el TAR siguiendo las pautas recogidas a lo largo del presente documento, no recomendándose cambios de tratamiento en previsión de futuras interacciones con el tratamiento inmunosupresor **(CIII)**.

Referencias

1. Macías J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Sáez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: Harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004; 18: 767-774.
2. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Belenguer J, Mallotas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 128-133.
3. Tural C, Fuster D, Tor J, Ojanguren I, Sirera G, Ballesteros A et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hep* 2003; 10: 118-125.
4. Castellares C, Martín-Carbonero L, Barreiro P, Labarga P, Ramos B, Ruiz-Sancho A, et al. Prevalence, etiology, and clinical presentation of HIV⁺ patients with liver cirrhosis. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Febrero 2006. Los Angeles, USA. Abstract 977.
5. Roca B, Suarez I, Gonzalez J, Garrido M, de la Fuente B, Teira R, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect* 2003; 47: 117-124.
6. Bruno R, Sacchi P, Puoti M, Maiocchi L, Patruno S, Carosi G, Filice G. Natural History of Compensated Viral Cirrhosis in a Cohort of Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 297-303.
7. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros JL, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients

- with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779-789.
8. García-Samaniego J, Forns X. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: The un-won battle. *Hepatology* 2007; 46: 611-614.
 9. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of Hepatitis C Virus-related chronic liver disease in Human Immunodeficiency Virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 622-630.
 10. Pineda JA, Mira JA, de los Santos Gil I, Valera- Bestard B, Rivero A, Merino D, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1347-1354.
 11. Bani-Sadr F, Denoëud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 123-125.
 12. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Disponible on line en : <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
 13. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and

- hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34: 283-287.
14. Marine-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels JF, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 2163-2170.
 15. Macías J, Mira JA, López-Cortés LF, Santos I, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2006; 11: 839-846.
 16. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-1713.
 17. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Rock Wohl A. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18: 2039-2045.
 18. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49-57.
 19. Miró JM, Murillas J, Laguno M, de Lazzari E, Moitinho E, Moreno A, et al. Natural history and prognosis of end-stage liver disease (ESLD) in Spanish HIV-1 infected patients: A prospective cohort study of 104 patients (1999-2004). 10th European AIDS Conference. Dublín, Ireland. Noviembre 2005. PS7/1.

20. Panel de expertos de GESIDA y plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización Enero de 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 32-53. Actualización de Enero 2008 disponible on line en : www.gesida.seimc.org
21. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. European AIDS Clinical Society (EACS). October 2007. Disponible on line en : http://www.hivandhepatitis.com/2007icr/eacs/guidelines_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf.
22. Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJK, Li J, Lorenzo A, Cepeda C, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus–coinfected subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 265-274.
23. Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jiménez-Nácher I, Martín-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007; 195: 973-978.
24. Taburet A M, Naveau S, Zorza G, Colin JN, Defraissy JF, Chaput JC, Singlas E. Pharmacokinetics of zidovudine in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 731-739.
25. Moore KH, Raasch RH, Brouwer KL, Opheim K, Cheeseman SH, Eyster E, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine and its glucuronidated metabolite in patients with human immunodeficiency virus

- infection and hepatic disease (AIDS Clinical Trials Group protocol 062).
Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2732-2737.
26. Raffi F, Benhamou Y, Sereni D, et al. Pharmacokinetics of, and tolerability to, a single, oral, 600 mg dose of abacavir in HIV-positive subjects with or without liver disease. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada. Septiembre 2007. Abstract 1630.
27. Abacavir (Ziagen®) [ficha técnica del producto 03.09.2007]. Agencia Europea de Medicamentos. Disponible on line en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Ziagen/H-252-Pies.pdf>
28. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. Clin Infect Dis 2005; 40: 174-181.
29. Dominguez S, Peytavin G, Guiguet M, Calvez V, Costagliola D, Bricaire F, et al. The Hepadose Study: evaluation of protease inhibitors and non-nucleoside analogue plasma concentrations in HIV/HCV and HIV infected patients. 3rd International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Rio de Janeiro, Brasil. Julio 2005. Abstract WePp0305.
30. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001; 15: 71-75.
31. Lopez-Cortes LF, de Alarcon A, Viciano P. Efavirenz plasma concentrations and efficiency. AIDS 2001; 15: 1192-1193.

32. Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, MacGregor TR, Baraldi E, Montella F, et al. 2NN Study Group. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations?. *Antivir Ther* 2005; 10: 489-498.
33. Leth FV, Kappelhoff BS, Johnson D, Losso MH, Boron-Kaczmarska A, Saag MS, et al. 2NN Study Group. Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 232-239.
34. Nuñez M, González-Requena D, González-Lahoz J, Soriano V. Interactions between nevirapine plasma levels, chronic hepatitis C and the development of liver toxicity in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19: 187-188.
35. Khaliq Y, Gallicano K, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Bulman D, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of nelfinavir and CYP2C19 activity in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 108-115.
36. Regazzi M, Maserati R, Villani P, Cusato M, Zucchi P, Briganti E, et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 643-649.
37. Atazanavir (Reyataz®) [ficha técnica del producto 12.09.2007]. Agencia Europea de Medicamentos. Disponible on line en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/reyataz/H-494-PI-es.pdf>

38. Fosamprenavir (Telzir®) [ficha técnica del producto 14.09.2007]. Agencia Europea de Medicamentos. Disponible on line en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/telzir/H-534-PI-es.pdf>
39. Mallolas J, Pérez-Elías MJ, Ortega E, Gutiérrez F, Felizarta F, Bleiber G, et al. Fosamprenavir (FPV)/ritonavir (rtv) dose adjustment for patients with mild and moderate hepatic impairment (HI) (APV10017). 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary. April 2007. Abstract 1.
40. Mira JA, Macías J, Girón-González JA, Merino D, González-Serrano M, Jiménez-Mejías ME, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity of nelfinavir-containing regimens among HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 140-146.
41. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martín-Carbonero L, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007; 196: 670-676.
42. Marino N, Lo Caputo N, Blè C, Pierotti P, Mazzotta F. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in HIV positive patients. 4th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia. Julio 2007. Abstract MOPEB057.
43. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 2277-2284.
44. Casado J, Aranzábal L, Moya J, Quereda C, Moreno A, Antela A, et al. HAART-associated hepatotoxicity in HIV/HCV-co-infected patients with

- cirrhosis. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Denver, USA. Febrero 2006. Abstract 889.
45. Pineda JA, Santos J, Rivero A, Abdel-Kader L, Palacios R, Camacho A, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including Atazanavir Ritonavir in patients coinfecting with HIV and hepatitis viruses. Impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 925-932.
46. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 278-283.
47. Hoetelmans RM, Mariën K, De Paw M, Peeters M, Sekar V, DeDonker P, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 64: 655-661.
48. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008; 197: 102-108.
49. Moreno S, Domingo P, Palacios R, Santos J, Falcó V, Murillas J et al, for the Recover Study Group. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 treatment-experienced patients with adverse events related to prior NRTI use: data from a prospective, observational, multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42 : 385-386.
50. Gómez Sirvent JL, Cosín J, Abdon A, Gaspar G, González J, Hernández Quero J et al. Effectiveness and safety of TDF in combination with Protease

Inhibitors in non clinical trial setting: results from the PROTECTION cohort. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia. Julio 2007. Abstract CDB224.

51. Collado A, Pineda JA, Condes E, Ocaña I, Pasquau M, Prieto A et al. Effectiveness and safety of HAART regimens containing Tenofovir DF + Protease Inhibitor in HIV/HCV co-infected vs. non co-infected patients. Sub-analysis from the PROTECTION Spanish cohort. 3rd International Workshop on HIV and Hepatitis Coinfection. Paris, France. Junio 2007. Abstract 50.
52. Blaas S, Schneidewind A, Glück T, Salzberger B. Acute renal failure in HIV patients with liver cirrhosis receiving tenofovir: a report of two cases. *AIDS* 2006; 20: 1786-1787.
53. Ranneberg B, Mertenskoetter T, Pearce G. Response to Blaas et al "Acute renal failure in HIV patients with liver cirrhosis receiving tenofovir: a report of two cases". *AIDS* 2007; 21: 783.
54. Bruno R, Sacchi P, Filice G. Could Tenofovir modify the model end-stage liver disease (MELD) score in patients with end-stage liver disease eligible for liver transplantation? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 123.
55. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344: 984-996.
56. Preston S, Piliero P, O'Mara E, Mummanene V, Randall D, Morvillo C, et al. Evaluation of steady-state interaction between Atazanavir (ATV) and Efavirenz (EFV). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, USA. Febrero 2002. Abstract 443-W.
57. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, Hor R, Rosenthal E, Goujard C, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-

- coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 47-52.
58. Mauss S. Treatment of viral hepatitis in HIV-coinfected patients-adverse events and their management. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 1): S114-118.
59. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV co-infection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004; 18: F21–F25.
60. Mira JA, López-Cortés LF, Merino D, Arizcorreta-Yarza A, Rivero A, Collado A, et al. Predictors of severe hematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2007; 12: 1225-1235.
61. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008 (en prensa).
62. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de los Santos I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/Hepatitis c virus-coinfected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008 (en prensa).
63. Aranzábal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy–associated hepatotoxicity in patients with HIV and Hepatitis C Virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 588-593.
64. González-García JJ, Moreno A, Madridano O, Condes E, Santos I, Miralles P, et al. Antiretroviral therapy delays progression of liver fibrosis in HCV/HIV

- coinfectado patients: GESIDA 42/04 cohort study. 11th European AIDS Conference. Madrid, España. Octubre 2007. Abstract P13.2/12.
65. Hermida-Donate JM, Quereda C, Moreno A, Hernández B, Rodríguez MA, Dronda F, et al. Efficacy and safety of atazanavir in HIV-infected patients with liver cirrhosis. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia. Julio 2007. Abstract MOPEB060.
66. Recio E, Macías J, Rivero A, Orihuela F, Rios MJ, Márquez M, et al. Toxicidad hepática del tratamiento antirretroviral basado en tripanavir: influencia de la coinfección por virus de la hepatitis y la fibrosis hepática preexistente. IX Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Málaga, España. Diciembre 2007. Abstract CO 60.
67. McGovern BH, Golan Y, López M, Pratt D, Lawton A, Moore G, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. Clin Infect Dis 2007; 44: 431-437.
68. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al on behalf of the POWER 1 and 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. Lancet. 2007; 369: 1169-1178.
69. Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, Lampiris H, Gulick R, Saag M, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. 14th Conference on

Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA. Febrero 2007.

Abstract 104bLB.

70. Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, Lazzarin A, Clumeck N, Horban A, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-Week Results. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA. Febrero 2007. Abstract 104aLB.

71. Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, et al. Results from BENCHMRK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA. Febrero 2007. Abstract 105aLB.

72. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, Loufty M, et al. Results from BENCHMRK-2, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA. Febrero 2007. Abstract 105bLB.

Tabla 1. Esquema de clasificación de las recomendaciones para la práctica clínica.

Solidez de la recomendación

A: Sólida, debe ofrecerse siempre.

B: Moderada, debe ofrecerse habitualmente.

C: Opcional.

D: Generalmente no debe ofrecerse.

E: No debe ofrecerse nunca.

Calidad de los hallazgos en los que se basa la recomendación

I: Metaanálisis ó ensayos clínicos randomizados y controlados.

II: Ensayos clínicos controlados sin randomización, estudios observacionales o series de casos.

III: Opinión de expertos.

Tabla 2. Clasificación de Child-Turcotte-Pugh

	1	2	3
Encefalopatía	No	Grados I-II	Grados III-IV
Ascitis	Ausente	De fácil control	Severa ó de difícil control
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR ¹	<1.7	1.7-2.3	>2.3

¹También puede usarse la actividad de protrombina: (1) >50%, (2) 30-50%, (3) <30%.

Estadío A: ≤ 6 , estadío B: 7-9, estadío C: ≥ 10 .

Tabla 3. Concentraciones plasmáticas mínimas recomendadas de los distintos IP en pacientes sin mutaciones de resistencia.

IP	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)
Atazanavir	0,15
Fosamprenavir	0,4
Lopinavir	1
Nelfinavir	0,8
Saquinavir	0,1
Tipranavir	20,5
Darunavir	3,5*

* C_{min} media en pacientes sin hepatopatía crónica.

Tabla 4. Interacciones de los antirretrovirales con los tuberculostáticos y otros fármacos de uso frecuente en la cirrosis hepática.

Fármaco	Interacciona con	Recomendación
<u>Antiácidos</u>		
Inhibidores de la bomba de protones	Atazanavir	Contraindicada su asociación.
Antihistamínicos anti-H2	Atazanavir	Sólo permitido junto a Atazanavir potenciado con ritonavir (300/100 mg). Administrar de forma conjunta ó separando la toma del anti-H2 10 horas respecto de la de atazanavir/ritonavir.
<u>Tuberculostáticos</u>		
Rifampicina	IP	Contraindicado su asociación. Puede usarse junto a ITINAN sin precisar ajuste de dosis de éstos (se recomienda la monitorización de niveles).
Rifabutina	IP	Se puede coadministrar sólo con IP potenciados con ritonavir. Reducir la dosis de rifabutina a 150 mg cada 48h.
	Efavirenz	Aumentar la dosis de rifabutina a 450 mg/d (efavirenz a dosis habituales).
<u>Antidepresivos</u>		
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	IP e ITINAN	Pueden coadministrarse. De elección citalopram, escitalopram y sertralina (menor potencial interacción con el citocromo P450).

Otros fármacos de uso frecuente en la cirrosis para los que no se han descrito interacciones con los fármacos antirretrovirales son: betabloqueantes, nitritos, somatostatina, terlipresina, lactitol, lactulosa, metoclopramida, domperidona, diuréticos y antibióticos (ceftriaxona, cefotaxima, quinolonas).

Tabla 5. Pautas de TAR de inicio recomendadas en el paciente infectado por VIH con cirrosis (elegir un fármaco de la columna A y una combinación de la columna B).

	A	B
	Efavirenz	Tenofovir + Emtricitabina
	Nevirapina	
Recomendada	Fosamprenavir/r	
	Lopinavir/r	
	Saquinavir/r	
	Atazanavir/r	
		Abacavir + Lamivudina
Alternativa		Zidovudina + Lamivudina