

Infecciones comunes, tratamiento en el siglo 21.

Claudia Fortuny
Unitat d'Infeccions Hospital Sant Joan de Déu.
Universitat de Barcelona

Sugerencias y herramientas para crear para crear y
presentar diapositivas en formato panorámico

Guión:

- Introducción
- Infecciones “comunes” en general:
 - ▣ Otitis Media Aguda
 - ▣ Neumonía
 - ▣ Varicela
 - ▣ Primoinfección herpética: Estomatitis, herpes genital
- Infecciones “comunes” paciente VIH:
 - ▣ TBC
 - ▣ Hepatitis B, Hepatitis C
 - ▣ Papiloma virus

Introducción:

- Las infecciones bacterianas graves constituyen uno de los criterios de enfermedad VIH (Estadio B y C de los CDC).
- Clásicamente los pacientes VIH, como pacientes inmunodeprimidos tienen mayor riesgo de presentar infecciones graves por gérmenes capsulados (*S. pneumoniae*, *S. aureus*) y enterobacterias, virus (familia herpesviridae: CMV, EBV, HSH), hongos (cándida, *Pneumocystis jiroveci*) y protozoos (toxoplasma, *isospora*, *cryptosporidium*).

Situación actual:

- Pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR):
 - ▣ Inicio precoz
 - ▣ Función inmune “conservada”, sistema inmune funcional.
 - Protección de las vacunas más efectiva
 - Mayor capacidad de control de las infecciones:
 - El paciente VIH en TAR **no se comporta siempre** como un paciente inmunodeprimido.

Infecciones comunes:

- Los niños con infección VIH, presentan las mismas infecciones que la población pediátrica general:
 - ▣ Otitis media aguda:
 - Mayor tendencia a supuración, y otorrea crónica.
 - Responden bien al tratamiento antibiótico habitual:
 - Amoxicilina o Amoxicilina-clavulánico 100/12,5 mg por ml: 80 mg/Kg/día
 - Ceftriaxona: 50-100 mg/Kg día 3 dosis (intramuscular).
 - Seguimiento ORL, valorar adenoidectomía y drenaje trastimpánico precoz en función de la evolución.

Infecciones comunes:

▣ Neumonía:

- Mayor susceptibilidad para presentar infección por *S. pneumoniae*. Debe iniciarse el tratamiento considerando esta etiología en un paciente con infiltrado lobar.
 - Valorar estado general del paciente
 - Realizar siempre un hemocultivo
 - Iniciar precozmente tratamiento antibiótico:
 - Penicilina G Na o Ampicilina si tratamiento endovenoso
 - Amoxicilina: 80-100 mg/Kg/día, en tres dosis si el paciente esta estable, no presenta inmunodepresión y ni la examen clínico ni los exámenes complementarios muestran signos de gravedad.

Infecciones comunes:

▣ Neumonía:

- En pacientes inmunodeprimidos debe descartarse o considerar la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis* (taquipnea, tos seca, hipoxemia, fiebre-febrícula):
 - Iniciar tratamiento con Cotrimoxazol (TMT-SMX: 20-100 mg/Kg/día, repartido en 4 dosis, en paciente grave por vía endovenosa. En paciente estable es posible vía oral).
 - En caso de elevada sospecha:
 - Prednisona: 1 mg/Kg día la primera semana, y 0,5 mg/kg la segunda semana de tratamiento.
- Actualmente además, considerar siempre la posibilidad de TBC

Infecciones comunes:

▣ Varicela

- Infección prevalente
- Vacuna efectiva no contraindicada en niños infectados no inmunodeprimidos.
- Mayor frecuencia de recidiva: herpes zoster
- Tratamiento precoz, siempre antes de las 72 horas (aún después si hay eclosión de nuevas lesiones):
 - Si el paciente esta estable y $CD4 > 25\%$ o $> 400/\text{mCL}$:
 - **Aciclovir** oral 80 mg/Kg/día repartido en 4 dosis, durante 5-7 días. Dosis máxima 800 mg x dosis.

Infecciones comunes:

▣ Varicela

- Si el paciente está inmunodeprimido ($CD4 < 25\%$ o < 500 células/mcL) o en casos de varicela grave (encefalitis, neumonía varicelosa, varicela hemorrágica, más de 500 lesiones)
 - Ingreso hospitalario, iniciar tratamiento con **aciclovir endovenoso**: $1500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, repartido cada 8 horas, durante 7 días o hasta 48 horas después de erupción de las lesiones. Otra opción es **Foscarnet**: 120 mg/Kg/día , repartido cada 8 horas.
 - En caso de evolución favorable, podría completarse el tratamiento vía oral.

▣ Herpes zoster:

- Frecuente en los pacientes con antecedente de varicela.
- Escasa extensión, puede pasar desapercibido.
- Siempre que se diagnostique debe tratarse, ver tratamiento varicela

Infecciones comunes

▣ Profilaxis post-exposición varicela:

■ Gammaglobulina hiper-inmune.

- Dosis es de 125U por cada 10Kg de peso, dosis mínima de 125U y máxima de 225U (5 viales), ha de administrarse por vía intramuscular. Antes de las 72-96 horas post-exposición.
- Alternativa: Gammaglobulina polivalente intravenosa a dosis de 400 mg/Kg.
- Otra opción **Aciclovir** profiláctico a partir del 7-9 días post-exposición a dosis de 80 mg/kg/día, repartido en 4 tomas durante 7 días.

■ Vacuna frente VZ (Pacientes no inmunodeprimidos, contacto domicilio)

Infecciones comunes:

▣ Estomatitis herpética (VHS-1):

- Forma sintomática primo-infección más frecuente en niños con infección VIH.
- Tratamiento precoz antes de las 96 horas: reduce la duración de la fiebre y del periodo de excreción viral, favorece la resolución de las lesiones y mejora la ingesta de alimentos.
 - **Aciclovir** 80 mg/Kg/día, repartido en 4 dosis durante 5-7 días.
 - En pacientes inmunodeprimidos o con manifestaciones de encefalitis o esofagitis, durante 7 días en casos de primoinfección y 14-21 días en encefalitis o esofagitis:
 - **Aciclovir endovenoso:**
 - 30 mg/Kg/día, cada 8 horas en menores de 12 meses y
 - 15 mg/Kg/día, cada 8 horas en niños de edad ≥ 12 meses.

Infecciones comunes:

■ Herpes genital (VHS-2):

- Forma sintomática primo-infección en adolescentes (ITS)
- Tratamiento precoz: reduce la duración de la fiebre y del periodo de excreción viral, favorece la resolución de las lesiones y mejora la ingesta de alimentos.
 - **Aciclovir** 400 mg VO, 3 tomas por día o 200 mg x 5 tomas/día.
 - Famciclovir: 250 mg VO x 3 tomas/día
 - **Valaciclovir** 1000 mg VO x 2 tomas/día.

Infecciones comunes:

□ Herpes genital recurrente (VHS-2):

■ **Tratamiento episódico** (< de 6 recurrencias/año):

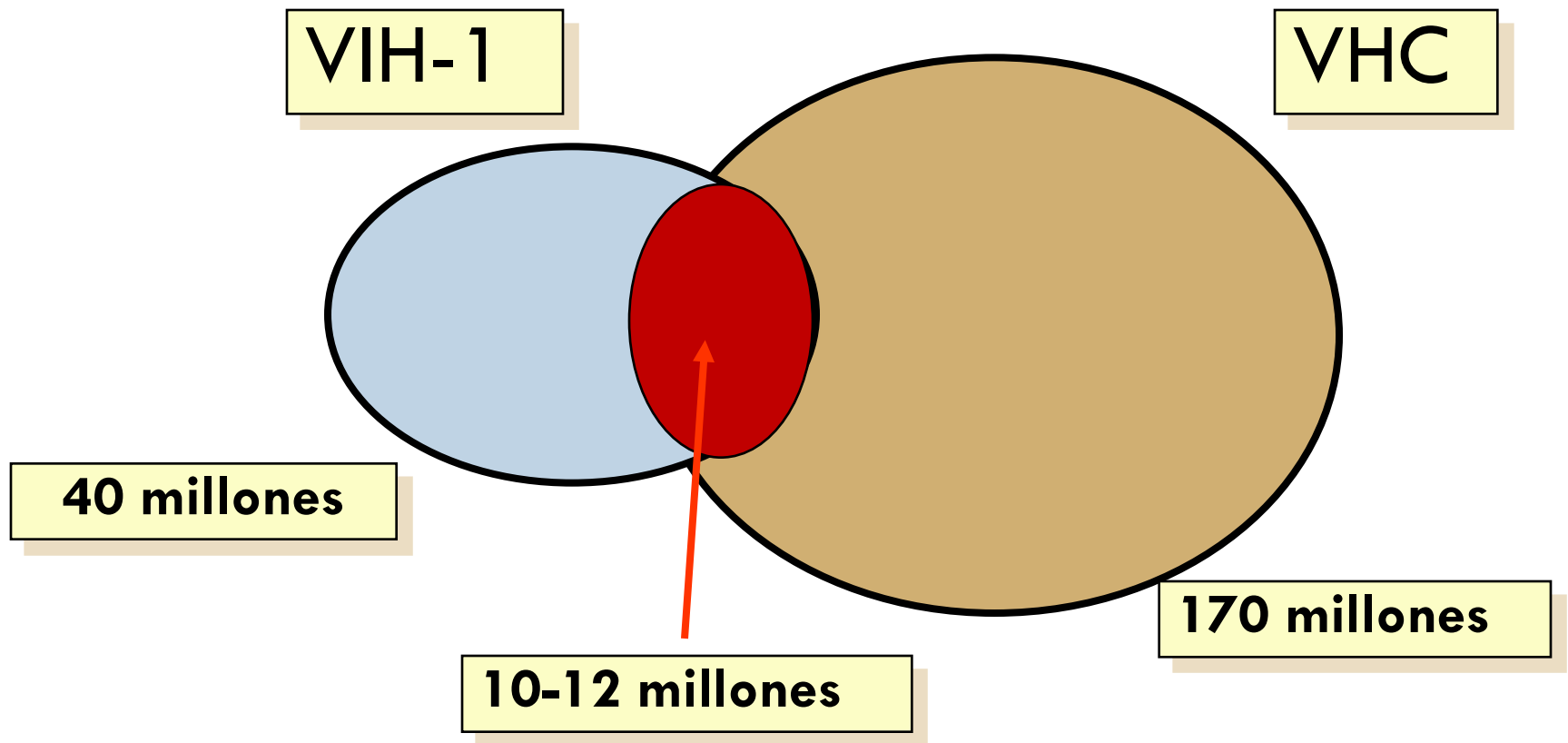
- Aciclovir: 800 mg VO, 3 tomas x día o 800 mg, 2 veces al día x 5 días días.
- Famciclovir: 1000 mg VO, 2 tomas en 24 horas o 125 mg dos veces al día durante 5 días.
- Valaciclovir: 500 mg VO, dos tomas por día durante 3 días, o 1 gr/día durante 5 días.

■ **Tratamiento supresivo**: > 6 recurrencias/año, tratamiento durante 1 año:

- Aciclovir: 400 mg dos veces al día.
- Famciclovir: 250 mg dos veces al día y
- Valaciclovir: 500 mg una vez día, si > 10 recurrencias 1 gr día

Infecciones “comunes” paciente VIH

Magnitud de la coinfección VHC



El 30% de los pacientes VIH están coinfectados por el VHC

Infección VIH y VHC en pediatría

Infección VIH

- ❑ Transmisión vertical
- ❑ Infección sintomática
- ❑ Curso y progresión más rápido que adulto.
- ❑ Elevada mortalidad primeros años de vida (en ausencia de tratamiento).
- ❑ Tratamiento no cura la enfermedad.
- ❑ No disponemos de vacunas

Infección VHC

- ❑ Transmisión vertical y parenteral (antes 1990)
- ❑ Infección asintomática
- ❑ Curso y progresión lento, mejor pronóstico que en el adulto.
- ❑ Complicaciones, si se presentan lo hacen en la edad adulta.
- ❑ El tratamiento puede aclarar la infección.
- ❑ No dispone de vacunas

Hepatitis C por transmisión vertical:

□ **Infección asintomática:**

- ▣ Hepatomegalia 13% pacientes a los 5 años y 28% a los 10 años (pacientes con hepatitis crónica activa)

□ **Diagnóstico de laboratorio:**

- ▣ Elevación ALT/gGT estadios iniciales.
- ▣ Detección genoma VHC y RNA (carga viral):
 - En menores de 18 meses, es la prueba diagnóstica
- ▣ Persistencia anticuerpos específicos frente al VHC:
 - Útil para el diagnóstico sólo en niños de edad $\geq$ a 18 meses.

□ **Manifestaciones extrahepáticas poco frecuentes.**

□ **Progresión a cirrosis más lenta que en el adulto (>10 años) (?).**

Interacción VIH y VHC en niños

Efecto VIH en hepatitis C

- Información no concluyente.
- La introducción de HAART puede acelerar la expresión de la infección VHC.
- Los pacientes coinfectados VIH/VHC, tienen con mayor probabilidad: elevación ALT, hepatomegalia y RNA-VHC detectable.

Efecto del VHC en infección VIH

- No se dispone de información suficiente.
- La información disponible determina que no hay diferencias en relación a la progresión de la enfermedad VIH entre pacientes coinfectados y pacientes con infección sólo VIH.

Control y seguimiento pacientes pediátricos coinfectados VIH-VHC

- Evaluar la situación clínica del paciente:
 - ▣ En relación a la infección VIH:
 - **Peso, talla, estadio Tanner de desarrollo puberal.**
 - **Estadio clínico e inmunológico (CDC).**
 - **Determinar la necesidad de iniciar tratamiento antiretroviral:**
 - *La coinfección VHC es un criterio para iniciar tratamiento independiente de CD4, clínica y carga viral (en adultos).*
 - **Pacientes en tratamiento ARV:**
 - Adecuar el tratamiento evitar fármacos hepatotóxicos (nevirapina?),
 - Si se plantea tratamiento con ribavirina evitar: ZDV (anemia), ddl (toxicidad mitocondrial, metabolismo ribavirina)

Control y seguimiento pacientes pediátricos coinfectados VIH-VHC

- Evaluar la situación clínica del paciente:
 - ▣ En relación a la infección VHC:
 - Carga viral VHC
 - Genotipo VHC.
 - Si Genotipo 1, valorar el estudio de *IL28B rs12979860*
 - Función hepática: ALT, AST, gGT, albumina, bilirrubina, FA, T. protombina, glucosa, creatinina, estudio hepatitis autoinmune,
 - Evaluar por métodos no invasivos la fibrosis hepática:
 - Elastografía
 - Marcadores no invasivos (no validados en niños)
 - Biopsia hepática: plantear en pacientes adolescentes y con marcadores de hepatitis autoinmune positivos.

Control pacientes coinfectados:

□ Elastografía

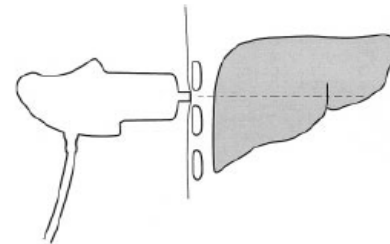
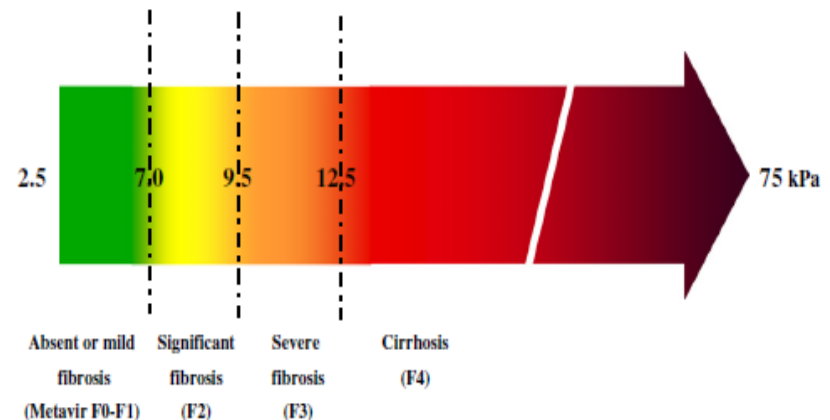


Fig. 1. FibroScan probe and its positioning on patient during examination.



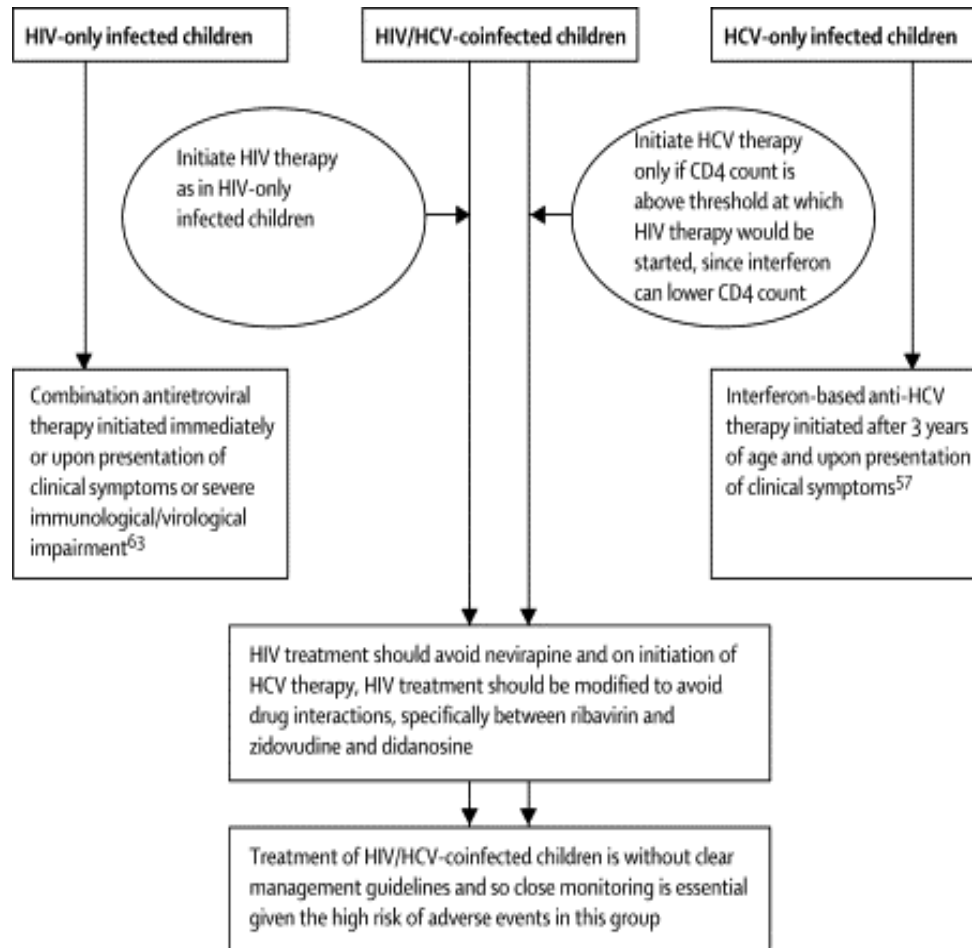
Puntos de corte óptimos:

$F \geq 2$ 4,49 kPa
 $F = 4$ 11,8 kPa

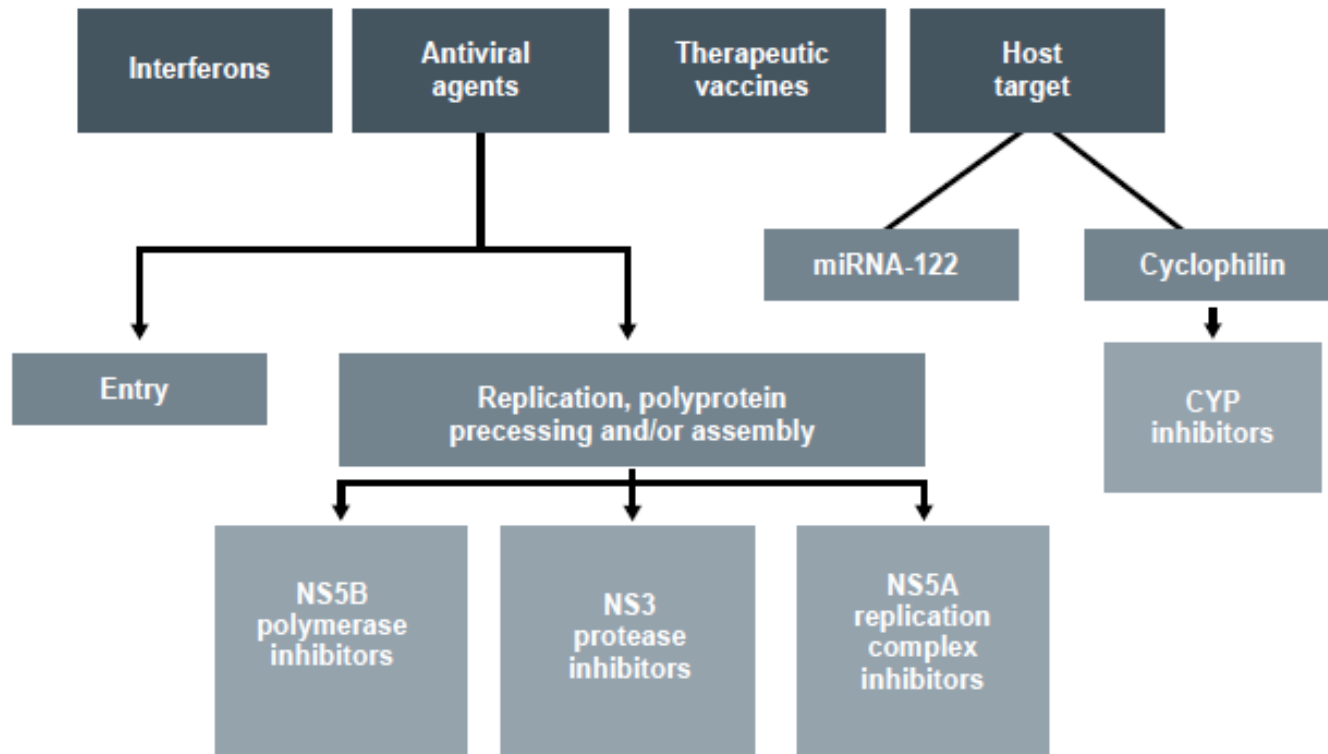
Noninvasive Serum-Based Tests for Detection of Fibrosis

- *FibroTest*
 - ▣ Combines 5 markers: α_2 -macroglobulin, haptoglobin, GGT, total bilirubin, and apolipoprotein A1
- *FibroSpect II*
 - ▣ Combines 3 markers: α_2 -macroglobulin, hyaluronic acid, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1
- APRI
 - ▣ AST-to-platelets ratio index
- Forns fibrosis index
 - ▣ Age, platelet count, GGT, cholesterol
- FIB-4
 - ▣ Combines 4 markers: platelets, ALT, AST, and age

Recommendations for the treatment of HIV/HCV-coinfected children. *Lancet Infect Dis 2006; 6: 83–90*

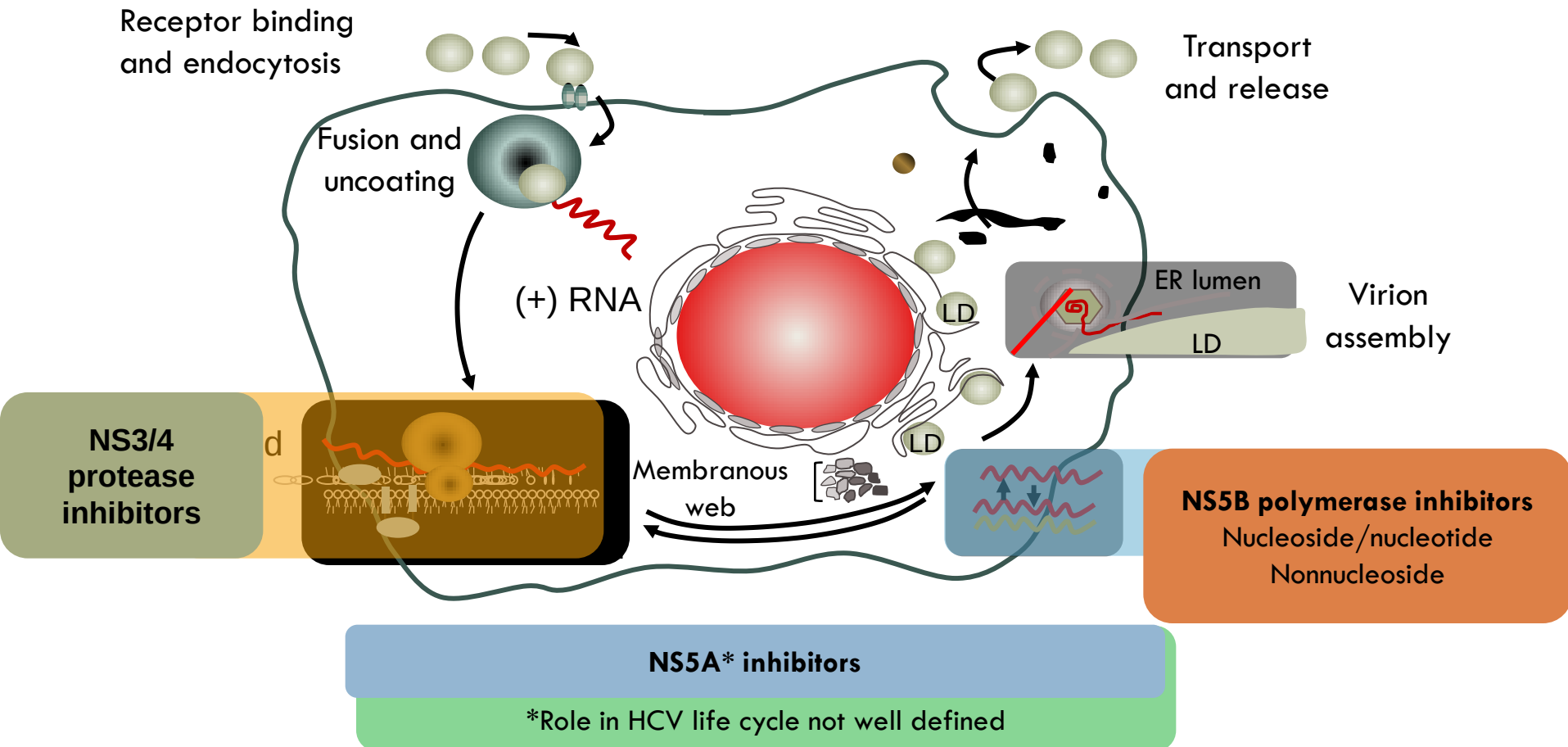


Tipos de tratamiento para el VHC



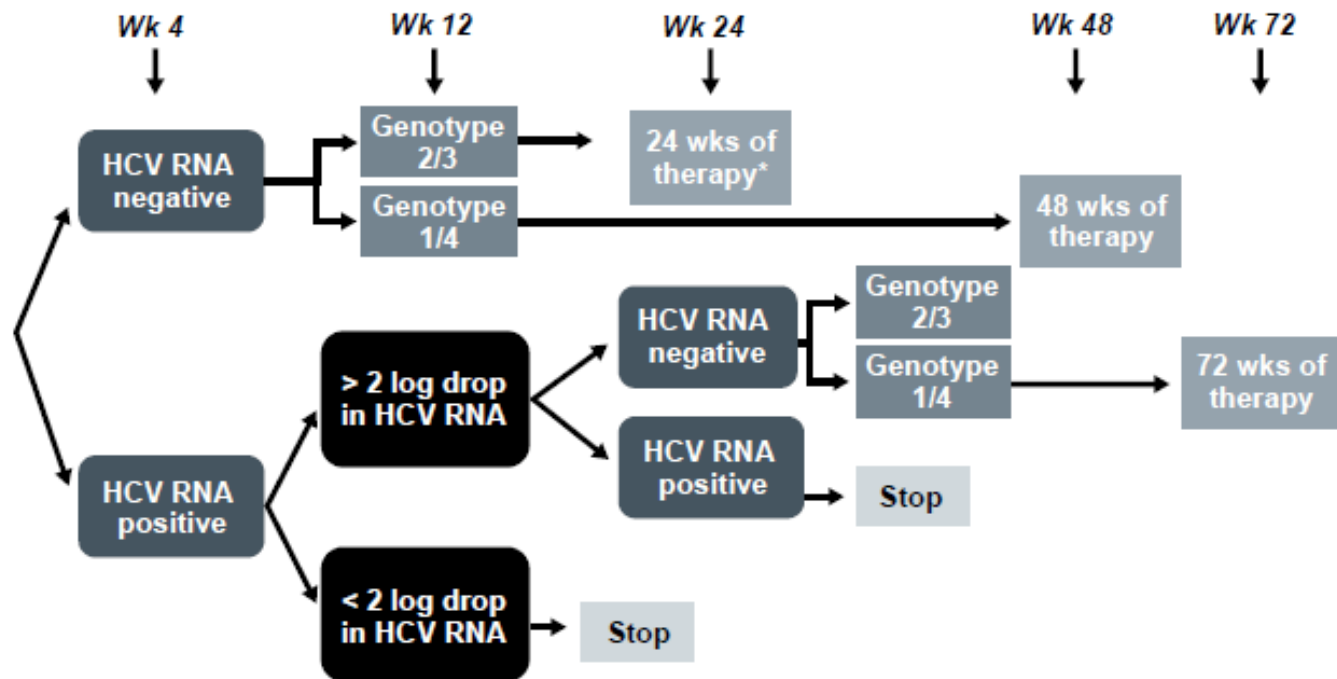
Ciclo del VHC y antivirales activos

STAC-C (specifically targeted antiviral therapies)



Adapted from Manns MP, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:991-1000.

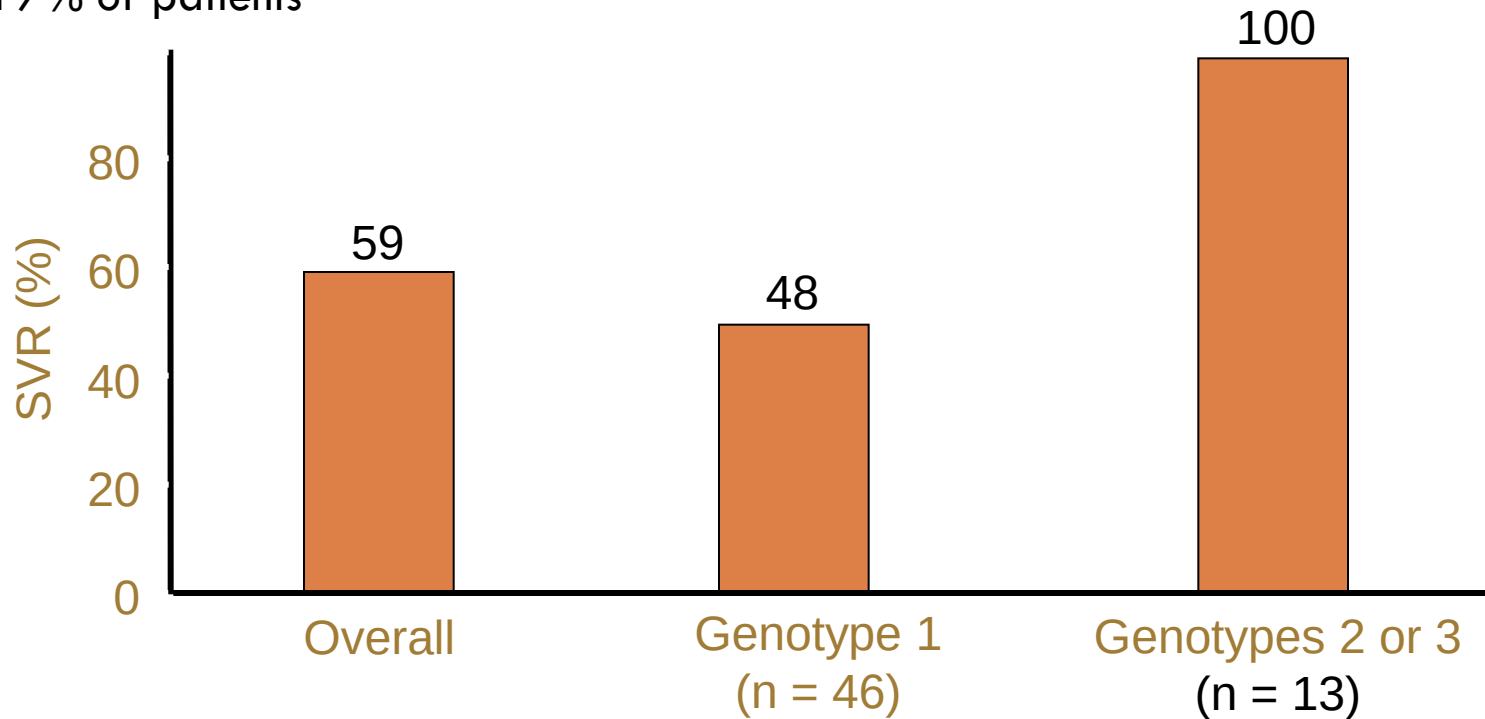
Recomendaciones EACS para uso de PegIFN en coinfección VHC/VIH



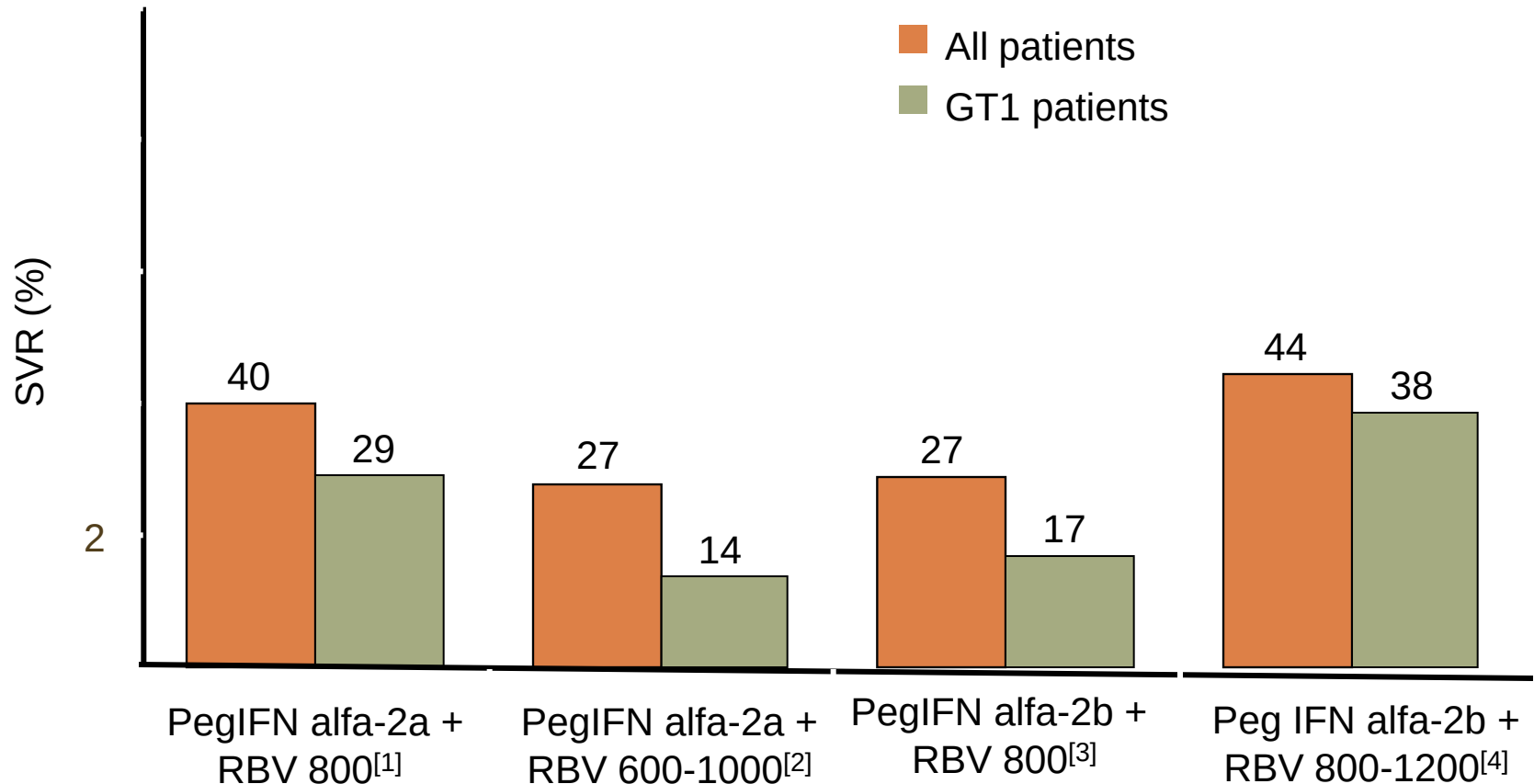
*In patients with baseline low HCV RNA and minimal liver fibrosis.

PegIFN alfa-2b + RBV Effective in Children and Adolescents

- Open-label study of 62 children receiving pegIFN alfa-2b 1.5 $\mu\text{g/kg/wk}$ + RBV 15 mg/kg/day for 48 wks
- Dose modification of pegIFN due to adverse events in 31% of patients; discontinuation in 7% of patients



Efficacy of PegIFN + RBV in HCV/HIV-Coinfected Patients



1. Torriani F, et al. N Engl J Med. 2004;351:438-450. 2. Chung R, et al. N Engl J Med. 2004;351:451-459.
3. Carrat F, et al. JAMA. 2004;292:2839-2848. 4. Laguno M, et al. AIDS. 2004;18:F27-F36.

Predictores de respuesta al tratamiento.

Factores del paciente

- **Edad**
- Sexo
- Raza
- Peso
- Resistencia a la insulina
- Esteatosis hepática
- Estado de la vitamina D
- Depresión
- Uso de drogas/alcohol
- Fibrosis
- Coinfección VIH
- *Estado Il28B*

Factores virus

- Genotipo
- Carga viral RNA-VIH

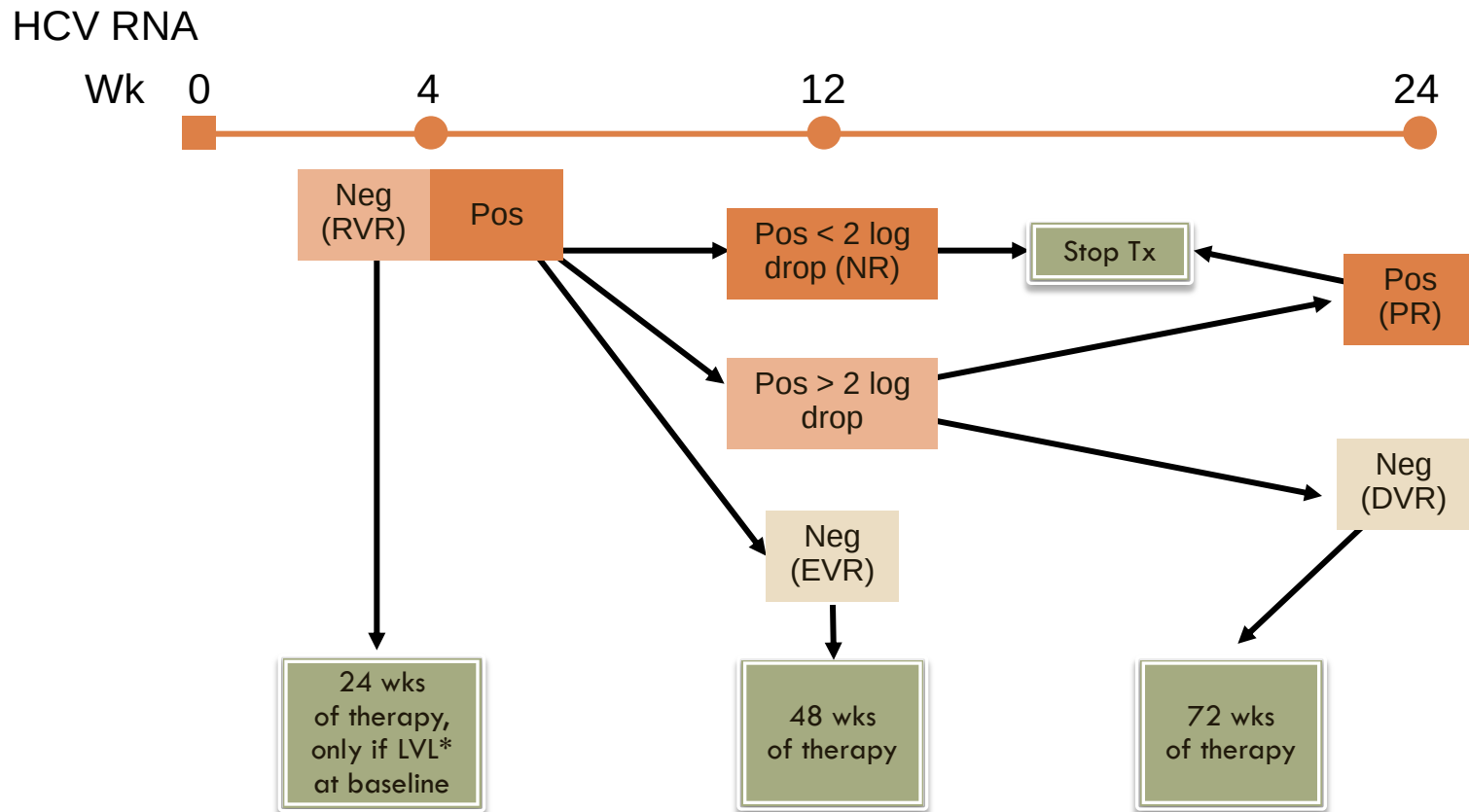
Pautas de tratamiento VHC

- La duración del tratamiento viene determinada por el genotipo del VHC

Genotype 1/4	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
PegIFN dose (weekly)	100 µgxm ² SQ/1.73	1.5 µg/kg
RBV dose (daily)	15 mg/Kg /day (BID)	15 mg/Kg /day (BID)
Planned duration	48 wks	48 wks

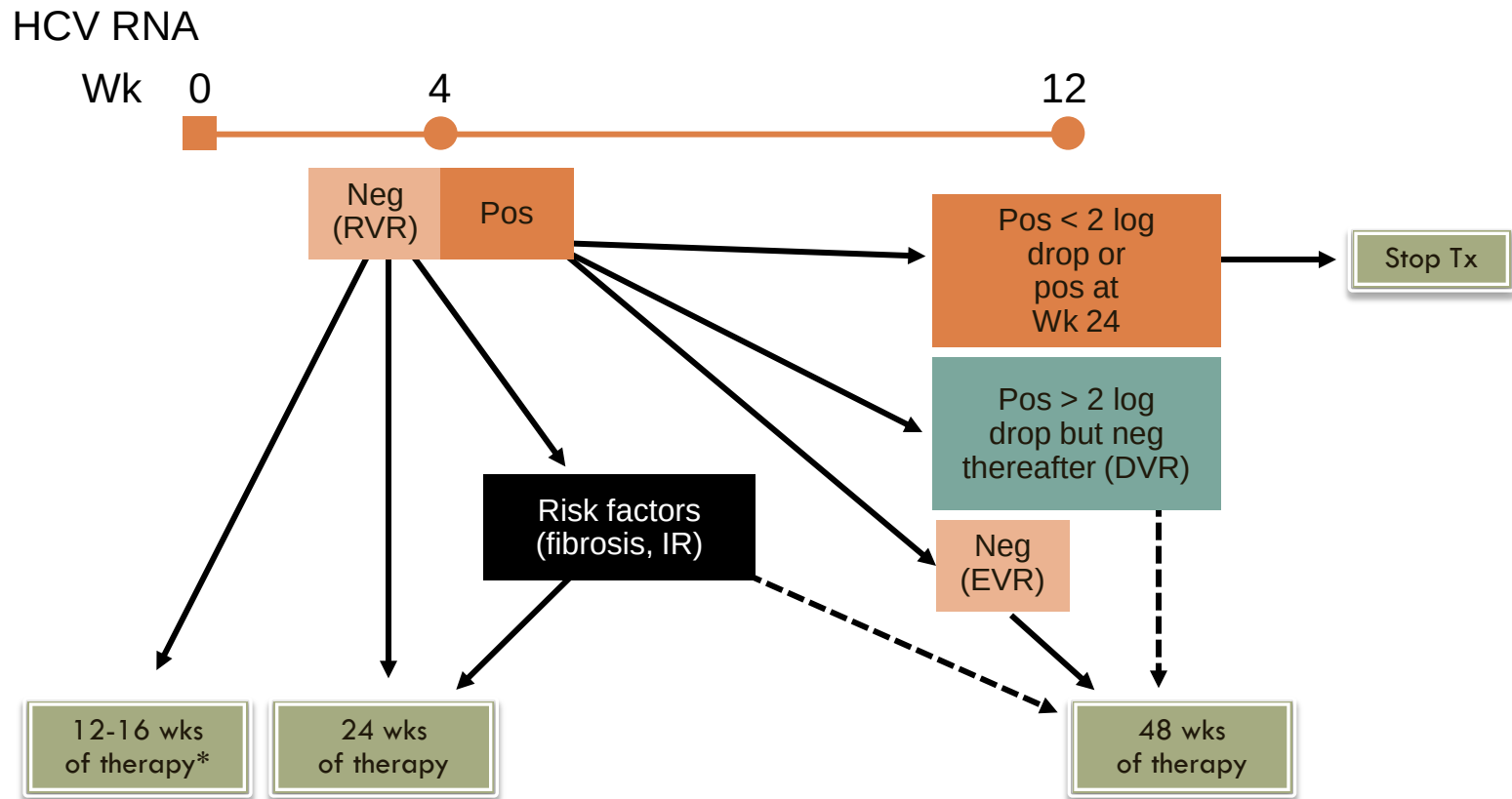
Genotype 2/3	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
PegIFN dose (weekly)	180 µgxm ² SQ/1.73	1.5 µg/kg
RBV dose (daily)	15 mg/Kg /day (BID)	15 mg/Kg /day (BID)
Planned duration	24 wks	24 wks

Response-Guided Therapy in Patients With Genotype 1 Infection



*HCV RNA < 400,000-800,000 IU/mL

Response-Guided Therapy in Patients With Genotype 2/3 Infection

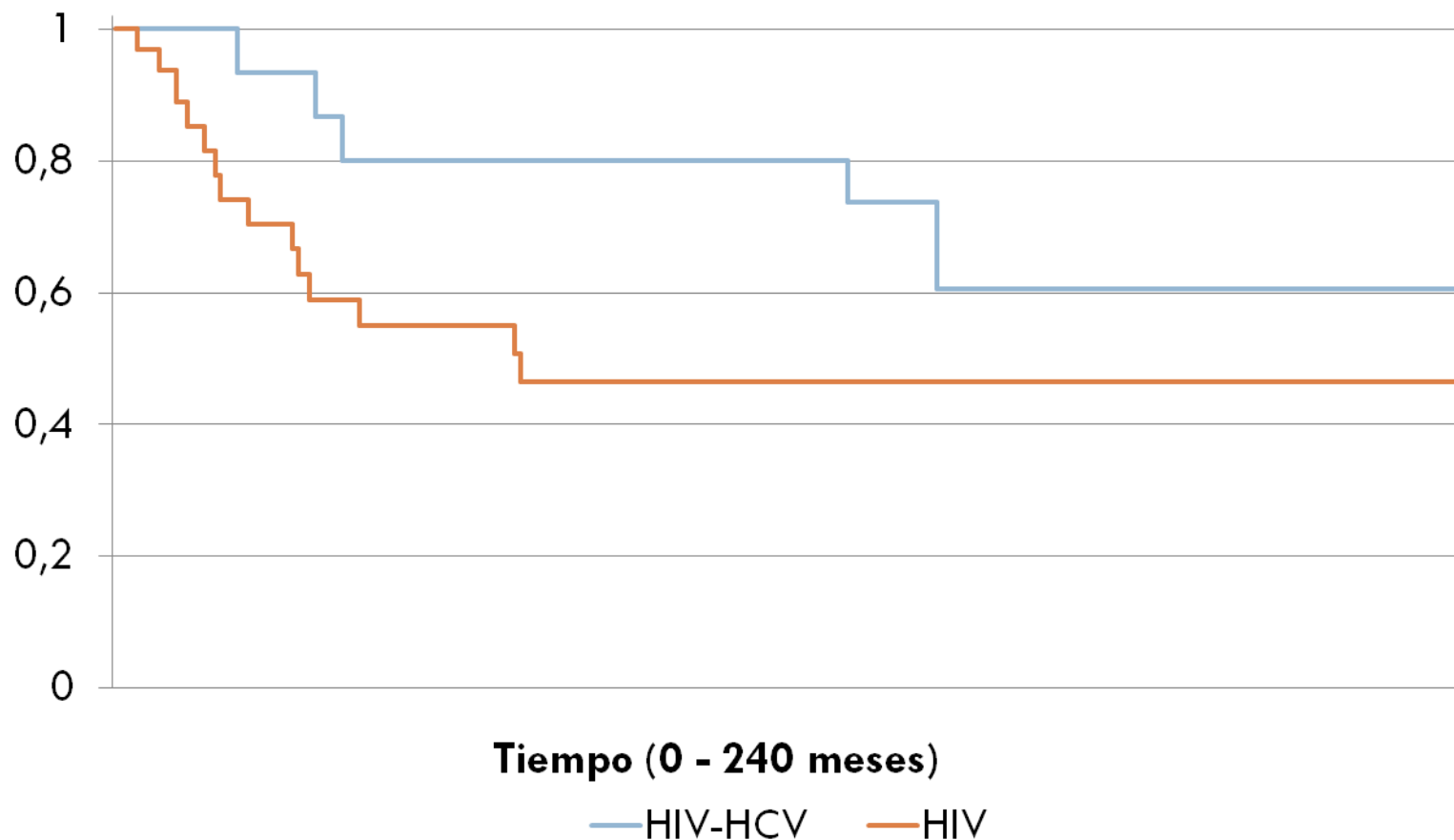


*Marginally less effective due to higher relapse rates, especially for genotype 3 with high HCV RNA.

Craxi A, et al. J Hepatol. 2011;[Epub ahead of print].

Supervivencia pacientes pediátricos coinfectados. Barcelona, 1984-2009

Probabilidad acumulada de supervivencia



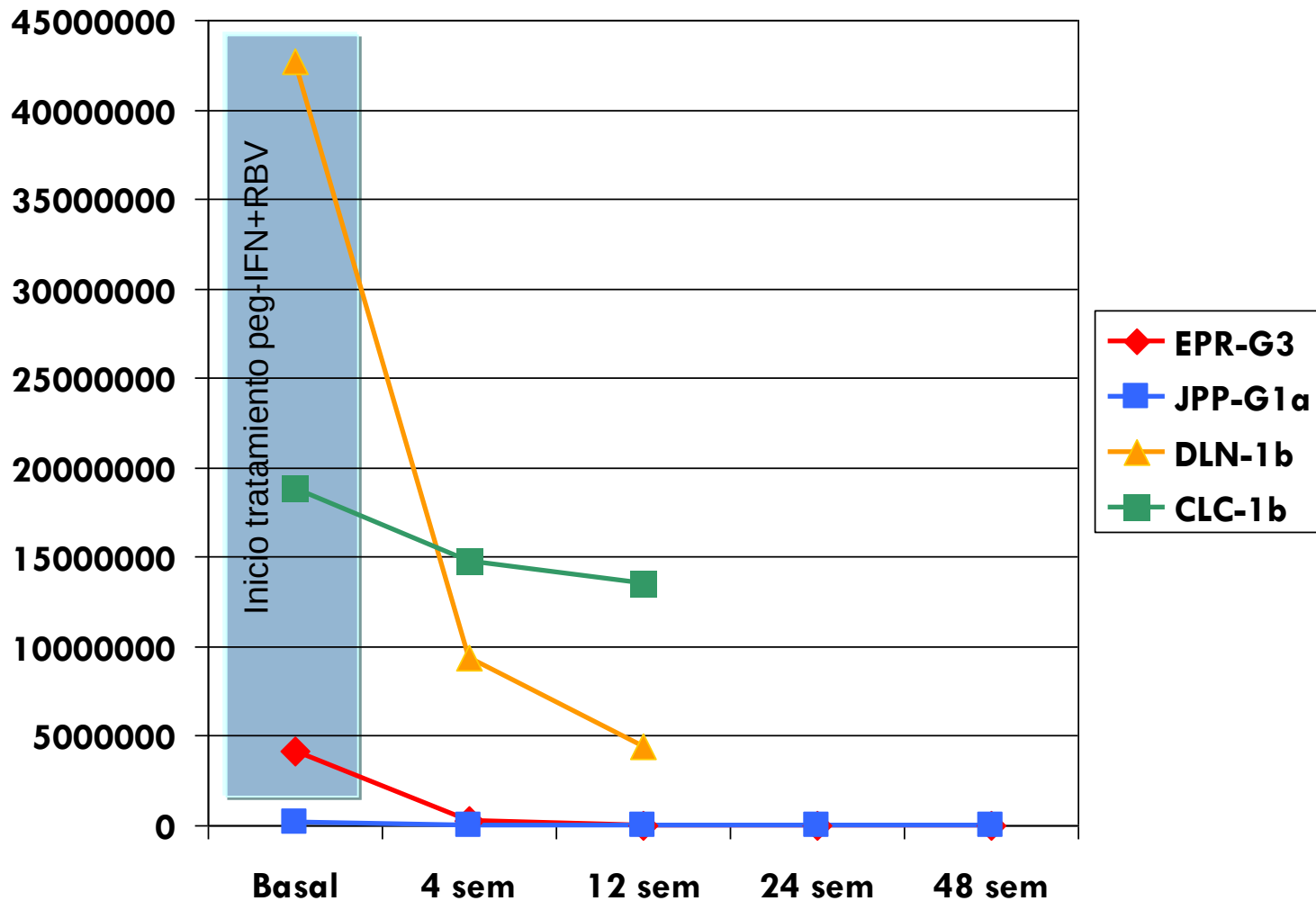
<i>Characteristics</i>	<i>HCV-infected (n=57)</i>	<i>HIV/HCV- coinfected (n=13)</i>	<i>p</i>
Females, n (%)	26 (46)	7 (54)	NS
Follow-up time (years)	7.4 (1.3-21)	14 (4.1-20)	<0.0001
Current age (years)	13.7 (5.3-23.4)	17.4 (13.5-25.2)	<0.0001
Children with HCV-related clinical signs or symptoms, n (%)	1 [#] (2)	1* (8)	NS
HCV genotype, n (%)			
1a	18 (31.7)	3 (23.1)	NS
1b	11 (19.3)	1 (7.7)	
2	1 (1.7)	1 (7.7)	
3	7 (12.3)	1 (7.7)	
4	12 (21)	4 (30.7)	
Unknown	8 (14)	3 (23.1)	
Number of ALT determinations	10 (3-23)	61 (16-93)	<0.0001
Proportion of elevated ALT determinations (>40 IU/l)	66.7 (0-100)	47.6 (6.2-98.5)	NS
Maximum ALT level (IU/l)	99 (14-655)	178 (47-782)	0.03
Proportion of positive HCV viremia determinations	100 (0-100)	100 (67-100)	0.07

ALT, alanine aminotransferase; NS, not significant

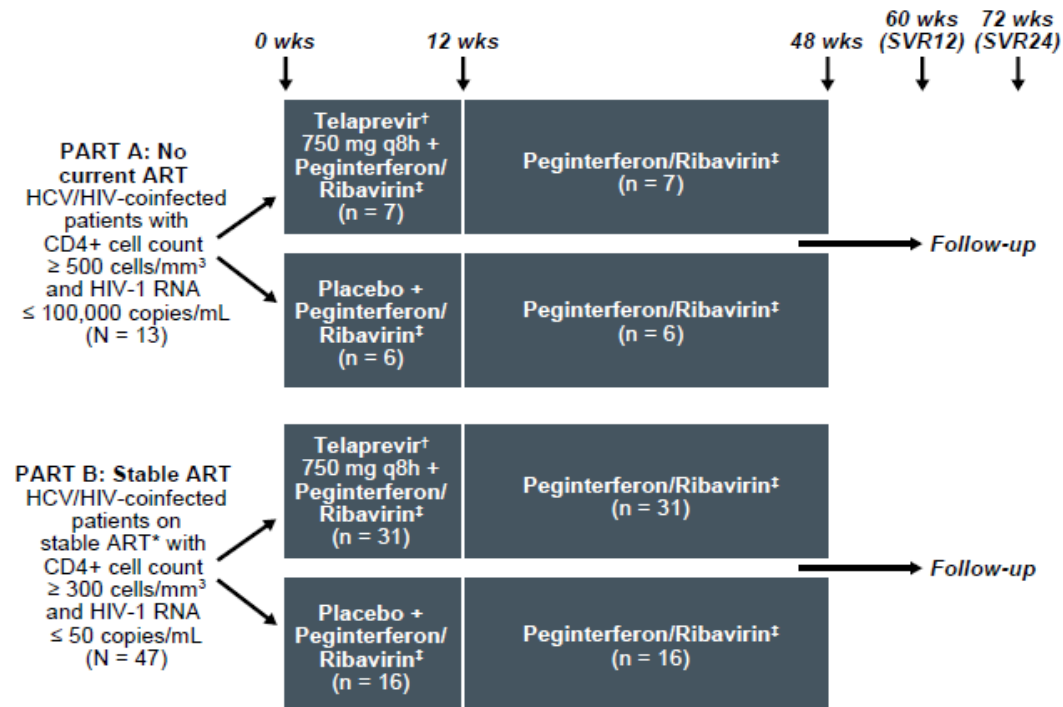
([#]) a 14-year-old girl with epigastralgia and normal physical examination was diagnosed with genotype 1b HCV infection (ALT 104 IU/l, HCV RNA 376000 IU/ml)

(*) a 3-year-old vertically-HIV-infected girl with non-symptomatic hepatomegaly was diagnosed with genotype 4 HCV infection (ALT 80 IU/l, positive anti-HCV antibody, HCV RNA not available); she presented with decompensated liver disease at the age of 11 years, that lead to antiretrovirals (stavudine, didanosine and nelfinavir) discontinuation because of hepatotoxicity. Her chronic hepatitis worsened to Class B of Child-Pugh Score at the age of 14 years, and later improved upon optimal immunologic and virologic response following the implementation of a new antiretroviral regimen (tenofovir, lamivudine and nelfinavir)

Tratamiento pacientes coinfectados



Study 110: TVR + PegIFN for in HCV/HIV- Coinfected Pts



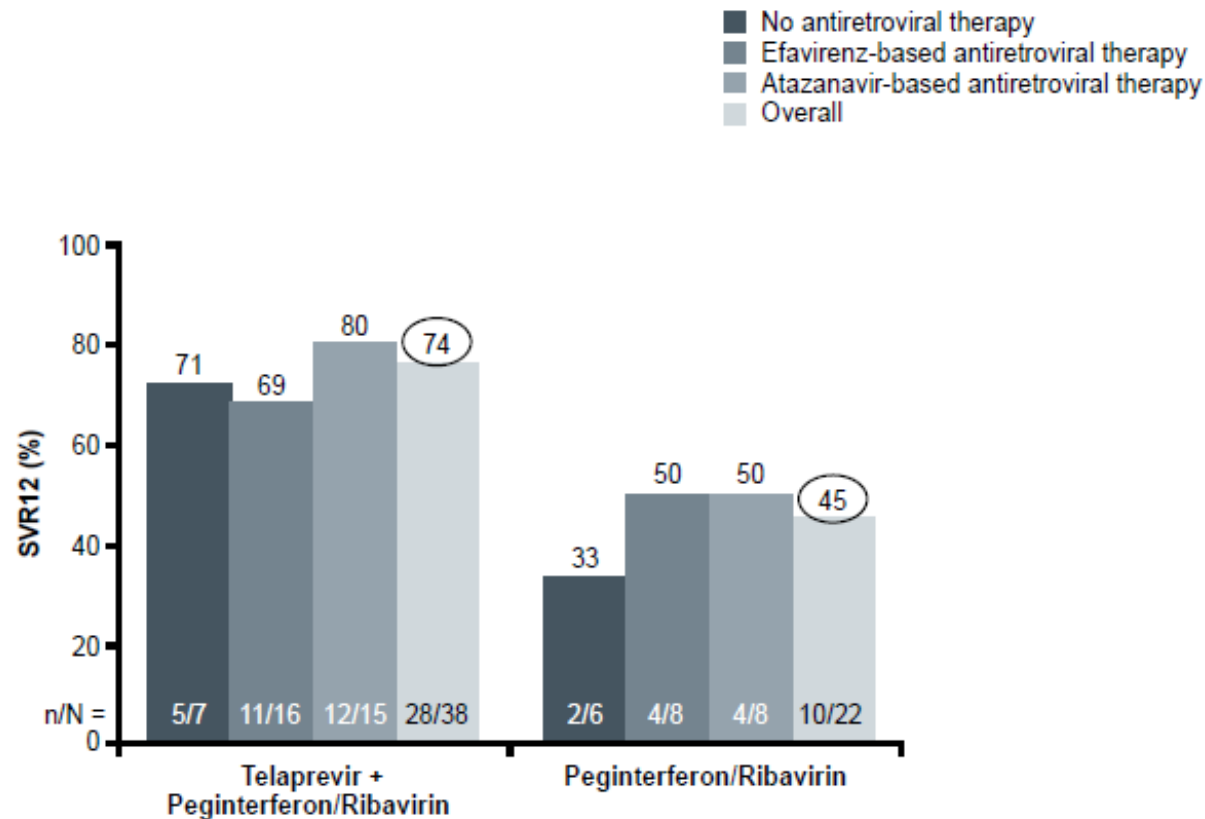
ART, antiretroviral therapy; q8h, every 8 hrs; SVR12, sustained virologic response at 12 wks following end of treatment; SVR24, sustained virologic response at 24 wks following end of treatment.

*Either efavirenz/tenofovir/emtricitabine or atazanavir/ritonavir + tenofovir + (emtricitabine or lamivudine).

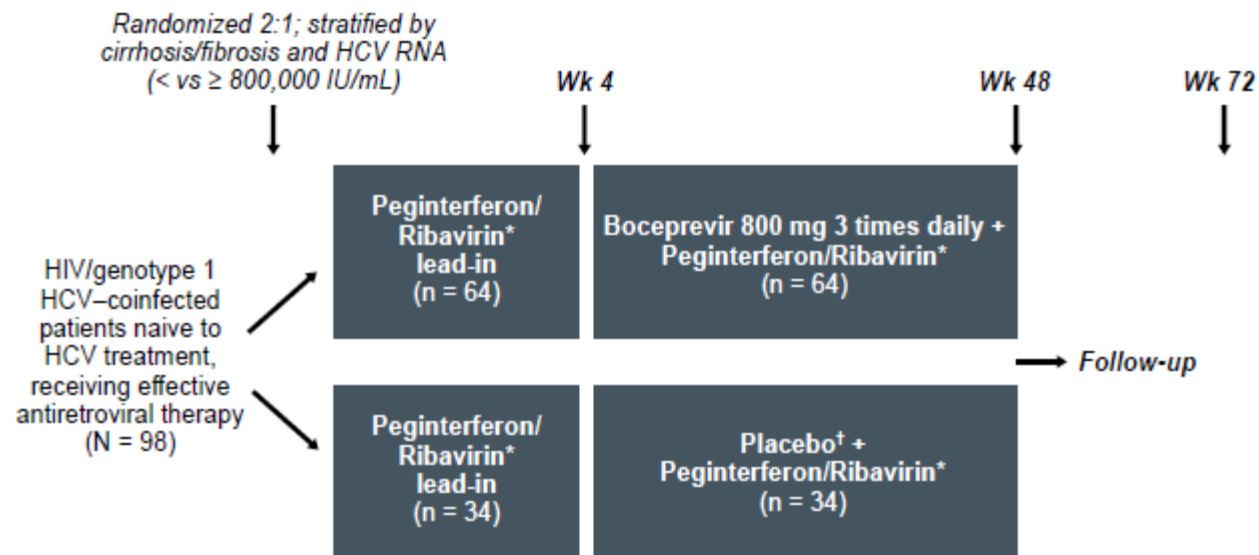
[†]Telaprevir dose increased to 1125 mg q8h with efavirenz.

[‡]Peginterferon 180 μ g/wk; ribavirin 800 mg/day or weight based in France and Germany (1000 mg/day if weight < 75 kg; 1200 mg/day if weight ≥ 75 kg).

Study 110: SVR12



Phase II Study of BOC + PegIFN in HCV/HIV-Coinfected Individuals

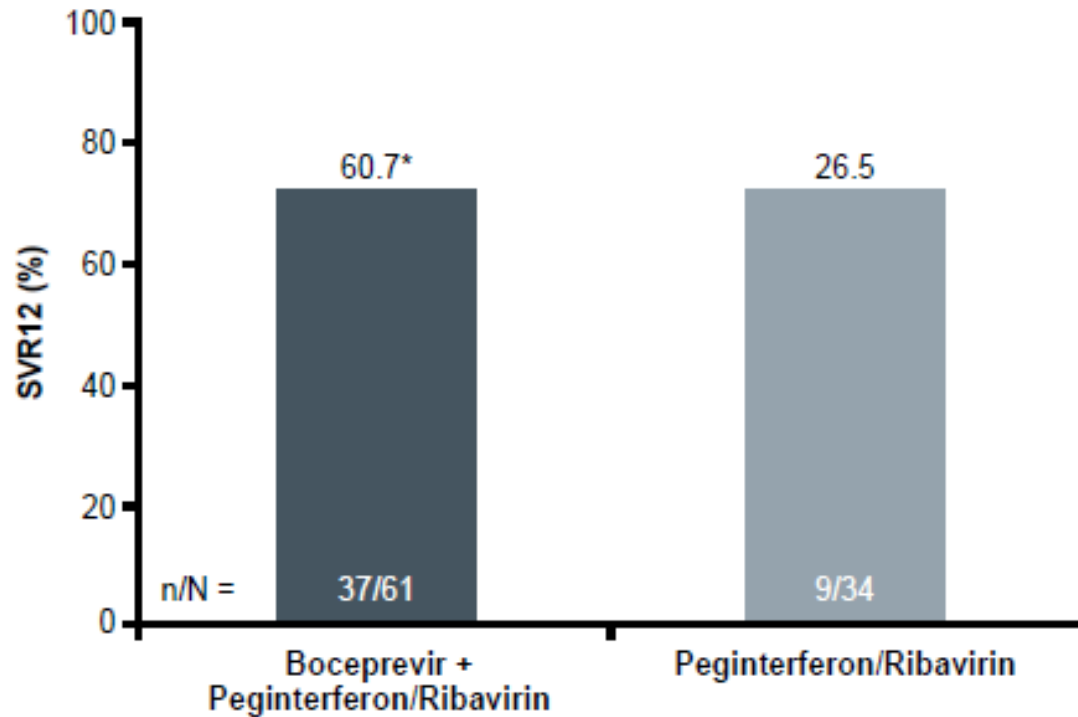


*Peginterferon/ribavirin 1.5 µg/kg/wk; ribavirin 600-1400 mg/day, according to weight, in divided twice-daily dose.

†Patients in placebo arm with HCV RNA ≥ lower limit of quantification at Wk 24 eligible to receive open-label boceprevir plus peginterferon/ribavirin.

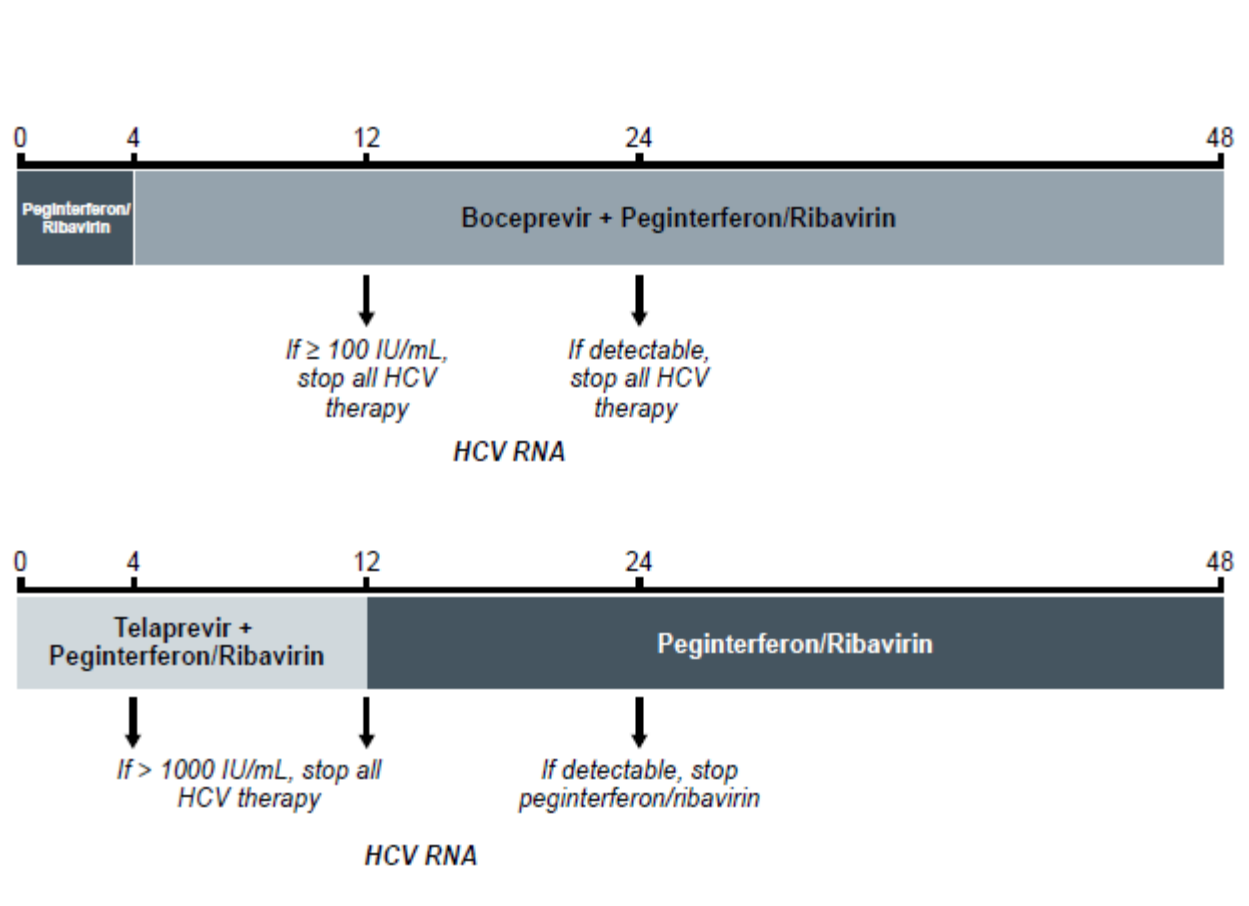
BOC + PegIFN in HCV/HIV Pts: SVR12

Interim Analysis



*3 patients had not yet reached SVR12 time point.

Treatment Paradigm With HCV PIs in the HCV/HIV-Coinfection Setting



Summary of Telaprevir Drug–Drug Interactions With Antiretrovirals

HIV Antiretroviral	Recommendation
Studies completed	
Atazanavir/ritonavir	Clinical and laboratory monitoring for hyperbilirubinemia is recommended
Darunavir/ritonavir Fosamprenavir/ritonavir Lopinavir/ritonavir	Coadministration not recommended
Efavirenz	Telaprevir dose increase necessary (1125 mg every 8 hrs)
Raltegravir	No dose adjustment required
Etravirine Rilpivirine	No dose adjustment required
Tenofovir	Increased clinical and laboratory monitoring is warranted
Studies not completed	
Abacavir; zidovudine	An effect of telaprevir on UDP-glucuronyltransferases cannot be ruled out and may affect plasma concentrations of abacavir or zidovudine (not studied)

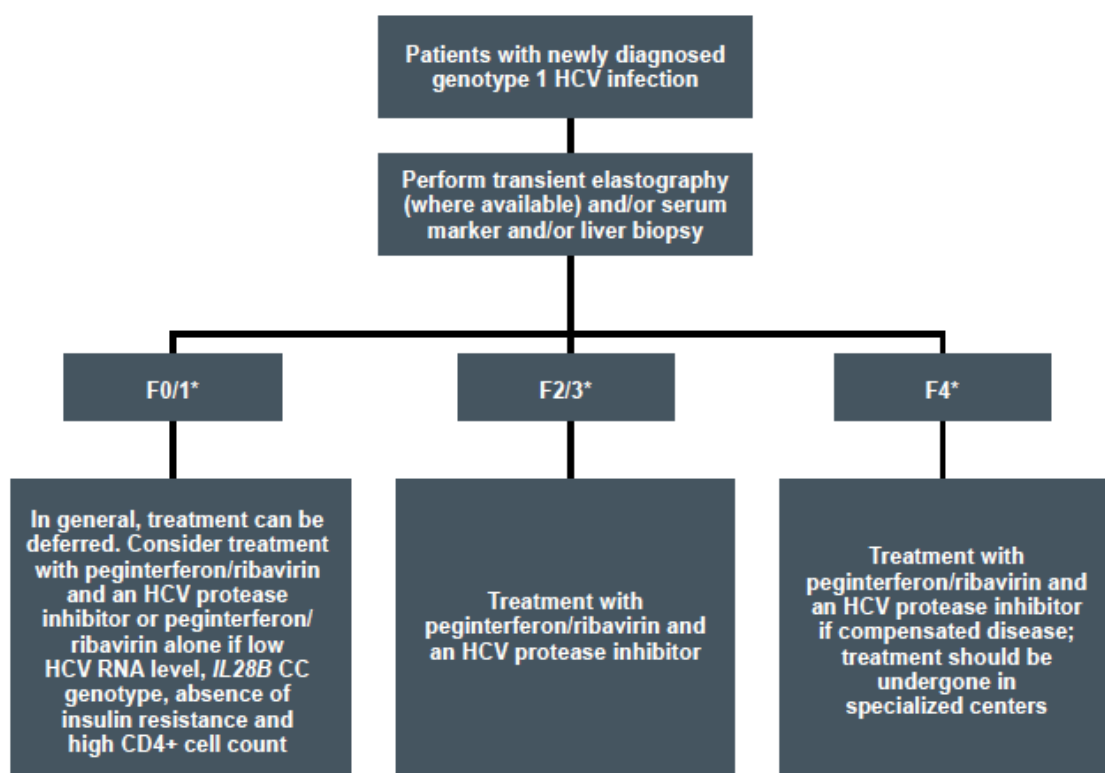
Summary of Boceprevir Drug–Drug Interactions With Antiretrovirals

HIV Antiretroviral	Recommendation
Studies completed	
Atazanavir/ritonavir	In general not recommended; European Medicines Agency says can be considered on a case-by-case basis if patient has no previous HIV drug resistance and is suppressed
Darunavir/ritonavir Fosamprenavir/ritonavir Lopinavir/ritonavir	Not recommended
Efavirenz	Not recommended
Etravirine	No dose adjustment required
Raltegravir	No dose adjustment required

Use of BOC or TVR in Gt 1 HCV/HIV– Coinfected Pts

Patient Group	Recommendation*
Patients not receiving antiretroviral therapy	Use either boceprevir or telaprevir
Patients receiving raltegravir + 2 NRTIs	Use either boceprevir or telaprevir
Patients receiving atazanavir/ritonavir + 2 NRTIs	Use telaprevir at the standard dose; do not use boceprevir
Patients receiving efavirenz + 2 NRTIs	Use telaprevir at increased dose of 1125 mg every 7-9 hrs
*These recommendations may be modified as new drug interaction and clinical trial information become available.	

Management of Newly Diagnosed Gt 1 HCV/HIV–Coinfected Pts



*Metavir fibrosis score: F0 = no fibrosis; F1 = portal fibrosis, no septae; F2 = portal fibrosis, few septae; F3 = bridging fibrosis; F4 = cirrhosis.

Management of Gt 1 HCV/HIV–Coinfected Pts by Fibrosis Stage, Prior Tx Outcome

	Treatment Naive	Previous Relapser	Previous Nonresponder
F0/1	Individual decision	Individual decision/ triple therapy	Defer
F2/3	Triple therapy	Triple therapy	Defer*
F4	Triple therapy	Triple therapy	Triple therapy

*Monitor fibrosis stage annually, preferably with 2 established methods. Treat with triple therapy, if rapid progression.

Infección VIH y VHB en pediatría

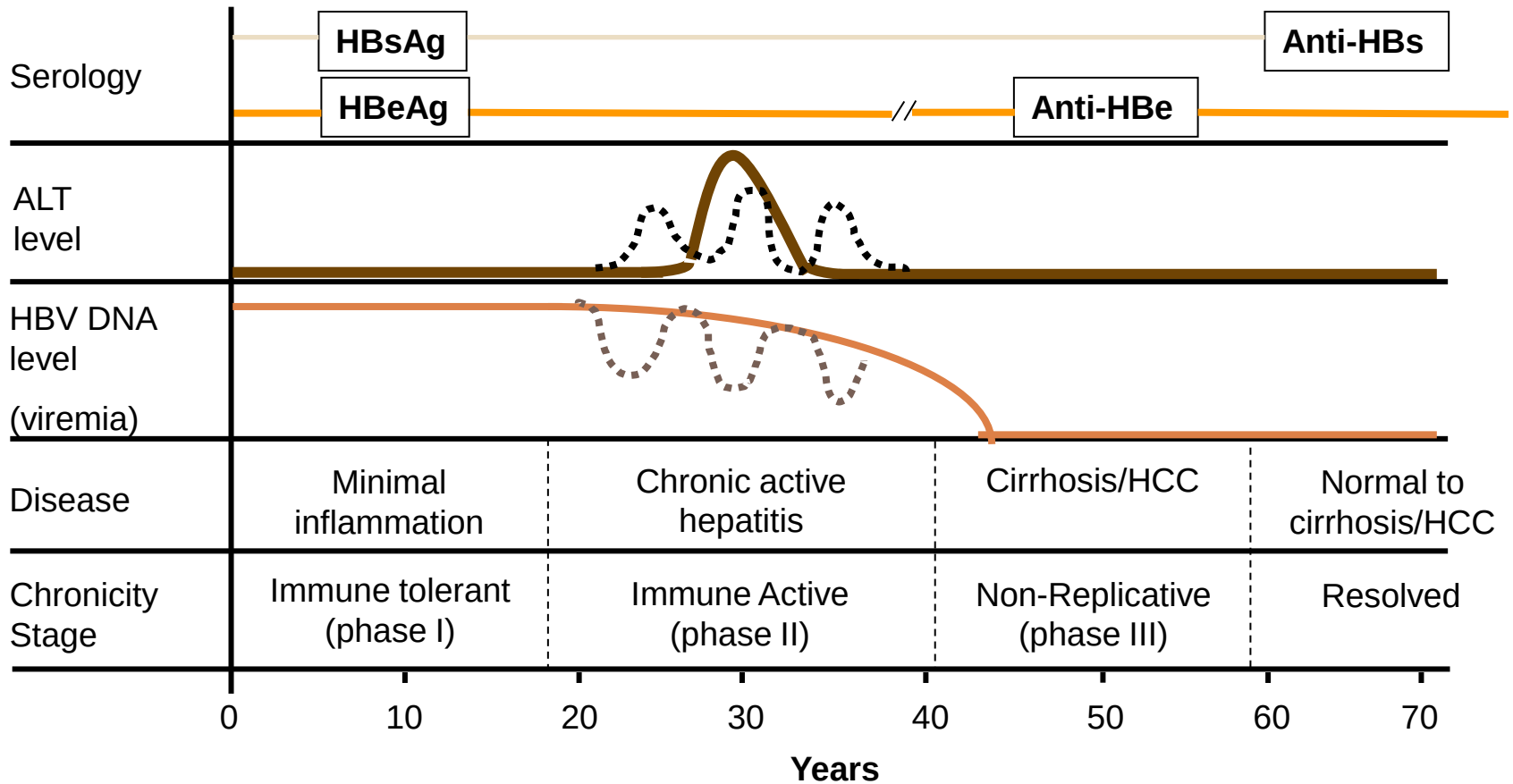
Infección VIH

- Transmisión vertical (parenteral)
- Infección sintomática
- Curso y progresión más rápido que adulto.
- Elevada mortalidad primeros años de vida (en ausencia de tratamiento).
- Tratamiento no cura la enfermedad.
- No disponemos de vacunas
- Profilaxis de la transmisión vertical establecida.

Infección VHB

- Transmisión vertical y parenteral
- Infección asintomática
- Curso y progresión más rápido, en pacientes sin alteración inmune.
- Complicaciones, edad adulta.
- El tratamiento puede aclarar la infección.
- Vacuna efectiva
- Profilaxis de la transmisión vertical establecida

Historía natural infección crónica VHB



Control del paciente con hepatitis crónica VHB

- ❑ Examen clínico e historia
- ❑ Historia familiar de enfermedades hepáticas y hepatocarcinoma
- ❑ Pruebas de laboratorio: hemograma completo (plaquetas), función hepática (ALAT, ASAT, gGT, FA, bilirrubina, albumina, glucosa, tiempo de protombina
- ❑ Marcadores replicación del VHB: HBeAg/anti-HBe, HBV DNA. Descartar otras coinfecciones de virus hepatotropos
- ❑ Ultrasonografía hepática y esplénica. Fibroelastografía
- ❑ Alfa-fetoproteína
- ❑ Marcadores tumorales de hepatocarcinoma
- ❑ Considerar biopsia hepática

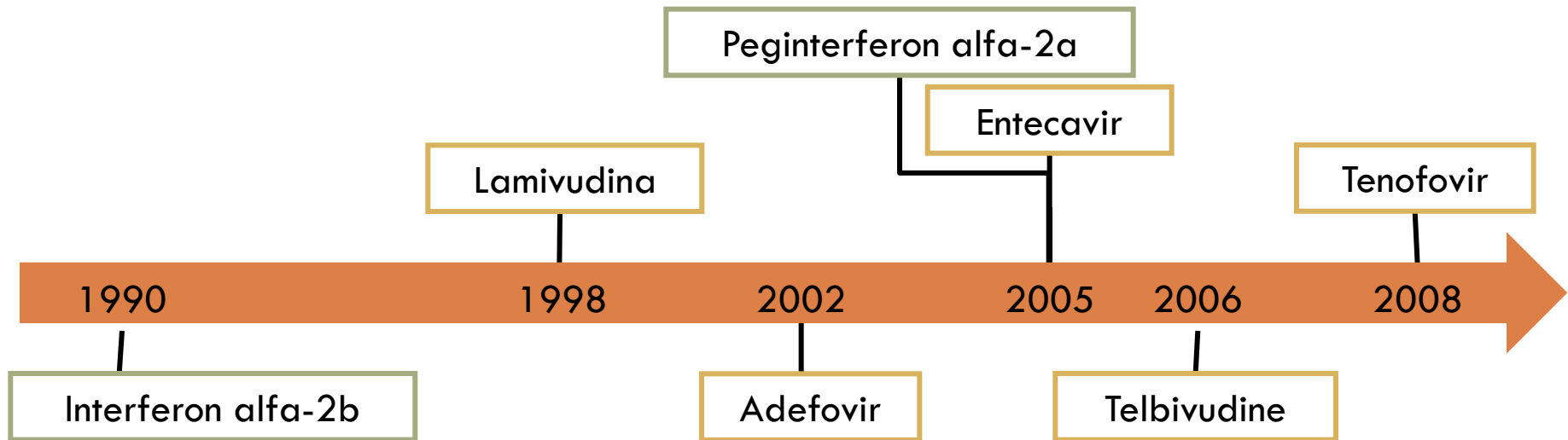
Adapted from Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

Control del paciente con hepatitis crónica VHB

- ❑ Examen clínico e historia
- ❑ Historia familiar de enfermedades hepáticas y hepatocarcinoma
- ❑ Pruebas de laboratorio: hemograma completo (plaquetas), función hepática (ALAT, ASAT, gGT, FA, bilirrubina, albumina, glucosa, tiempo de protombina
- ❑ Marcadores replicación del VHB: HBeAg/anti-HBe, HBV DNA. Descartar otras coinfecciones de virus hepatotropos
- ❑ Ultrasonografía hepática y esplénica. Fibroelastografía
- ❑ Alfa-fetoproteína
- ❑ Marcadores tumorales de hepatocarcinoma
- ❑ Considerar biopsia hepática

Adapted from Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

Tratamiento de la hepatitis B



Indicaciones de tratamiento hepatitis B

- **Tratamiento no indicado en pacientes con infección por transmisión vertical:**
 - ▣ ALT normal o elevación $< 2\text{LSN}$.. Introducir ARV con actividad frente al VHB: lamivudina, FTC, TNF.
- **Valorar tratamiento si:**
 - ▣ **Infección VIH (mayor riesgo de progresión)**
 - ▣ Lesión histológica o funcional severa
 - ▣ Hepatitis AgHBe + y elevación ALT 2-5xN durante $> 3-6$ meses
 - ▣ Hepatitis AgHBe negativa
 - ▣ Trasplante hepático por Hepatitis VHB o VHB fulminante
 - ▣ Trasplante hepático de donante HBc positivo.
 - ▣ Portadores crónicos en tratamiento inmunosupresor.

Objetivos del tratamiento de la Hepatitis B

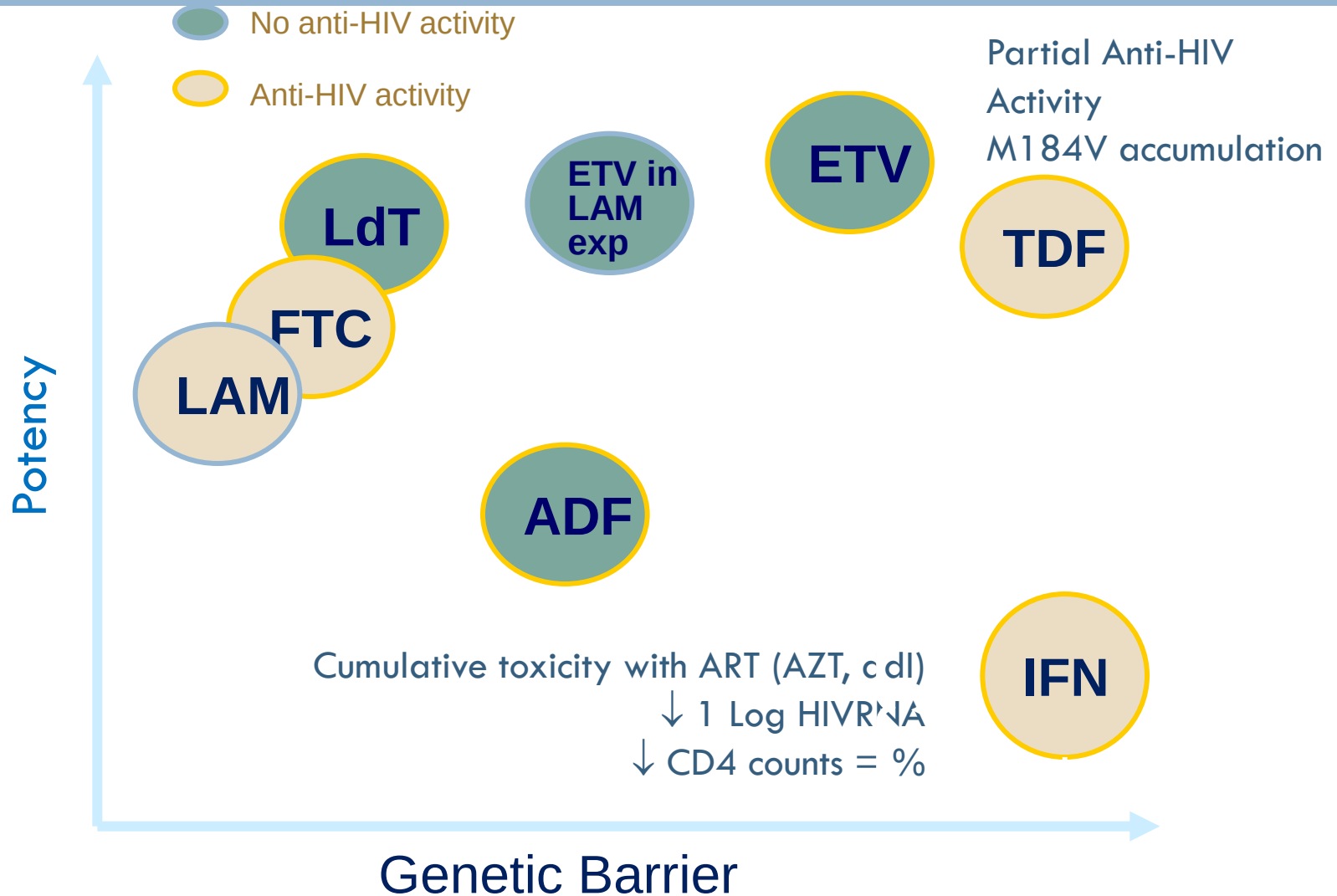
- Prevención de las complicaciones/progresión de la enfermedad (cirrosis, hepatocarcinoma y muerte) y control de la replicación viral (carga viral VHB no detectable).
- Remisión de la lesión hepática
 - ▣ **Objetivos primarios** en un paciente que inicia tratamiento:
 - Reducción de la viremia (DNA-VHB) al menor nivel o hasta nivel no detectable.
 - ▣ **Objetivos secundarios:**
 - Disminución/normalización de los niveles de ALT .
 - Negativización o seroreversión del HBeAg (en pacientes HBeAg negativos, este no es un objetivo).
 - Negativización/seroconversión del HBsAg
 - Mejora de la histología hepática.

Dosis recomendadas fármacos Anti-VHB

Agente	Vía	Dosis recomendada	
		Adulto	Niño
Interferon alfa	SQ	5 MU daily or 10 MU 3 x per wk	6 MU/m ² 3 x per wk (max: 10 MU)
Peginterferon alfa-2a	SQ	180 µg/wk	Not approved
Lamivudine	PO	100 mg QD*	3 mg/kg/day (max: 100 mg/day)
Adefovir	PO	10 mg QD*	Not approved‡
Entecavir	PO	0.5 mg QD (no previous LAM) 1.0 mg QD (if refr/resist to LAM)*	Not approved
Telbivudine	PO	600 mg QD*	Not approved
Tenofovir	PO	300 mg QD*	Not approved

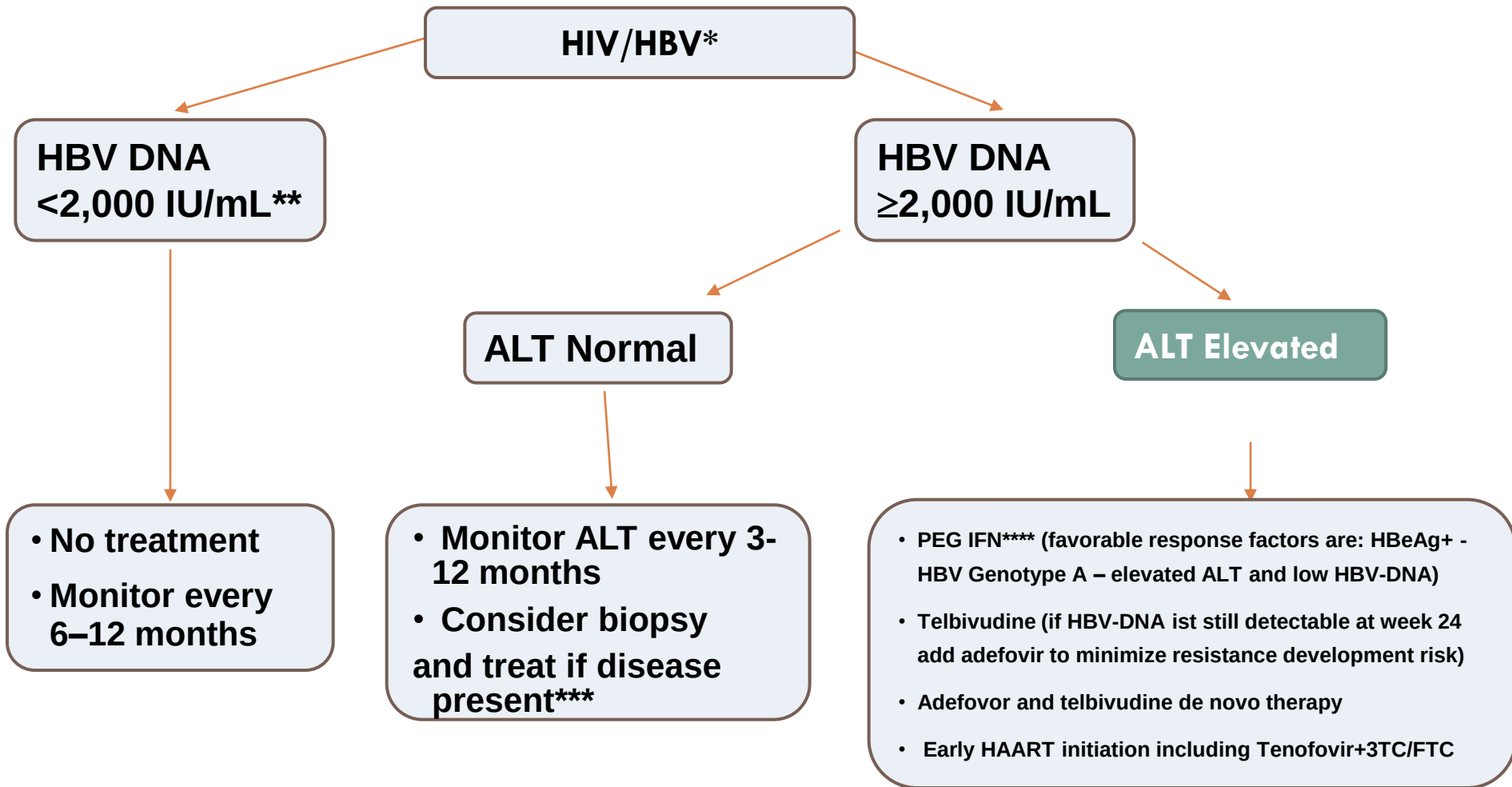
*Dose adjustment needed if eGFR < 50 mL/min. †Persons coinfectd with HIV should receive 150 mg BID. Should only be used in combination with other antiretrovirals. ‡Approved for ages 12 and older.

Anti HBV Drugs in HIV Infection



Treatment Algorithm:

Patients with Compensated Liver Disease and No indication for HIV therapy (CD4 count > 350/ μ l)





Tuberculosis



Coinfección TB-VIH

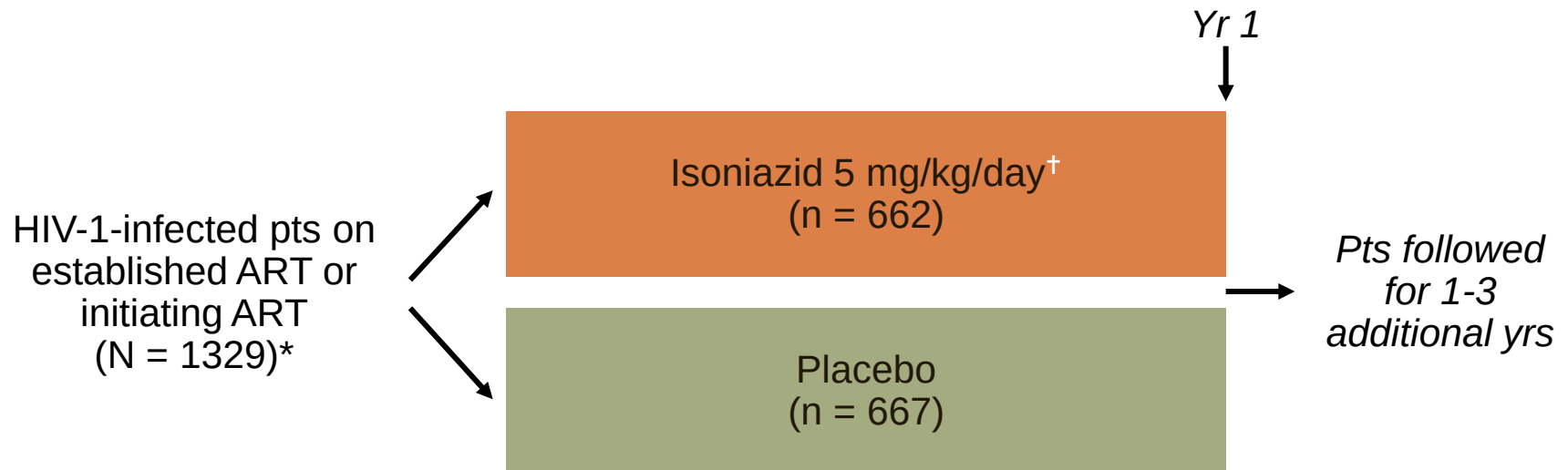
- Elevada morbilidad
- Gran número de pacientes coinfectados en las áreas de mayor prevalencia de VIH.
- Diagnóstico difícil: PPD + si >5 mm, negativo en TBC
- Importantes interacciones entre el TAR y el tratamiento de la TBC.
 - ▣ Tratar siempre que sea posible primero la TBC.
 - ▣ En pacientes inmunodeprimidos, iniciar TAR y tratamiento TBC 2 semanas después, si es posible:
 - Elevado riesgo de IRIS/síndrome de reconstitución inmune.
 - Utilizar siempre efavirenz.

Coinfección TB-VIH

- 2008 la OMS elabora guías para introducir la profilaxis con isonicacida en todos los niños expuestos-infectados por el VIH durante los primeros 36 meses:
 - ▣ Ha demostrado ser efectiva si el TAR se inicia después de las 12 semanas.
 - ▣ Probablemente menos necesaria en niños con TAR precoz.

Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pts With TB

- Randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Khayelitsha, Cape Town, South Africa
 - ▣ Primary endpoint: incident TB (definite, probable, or possible)



*40 additional pts randomized but excluded from analysis due to presence of culture-positive TB (n = 39) or failure to receive study drug (n = 1).

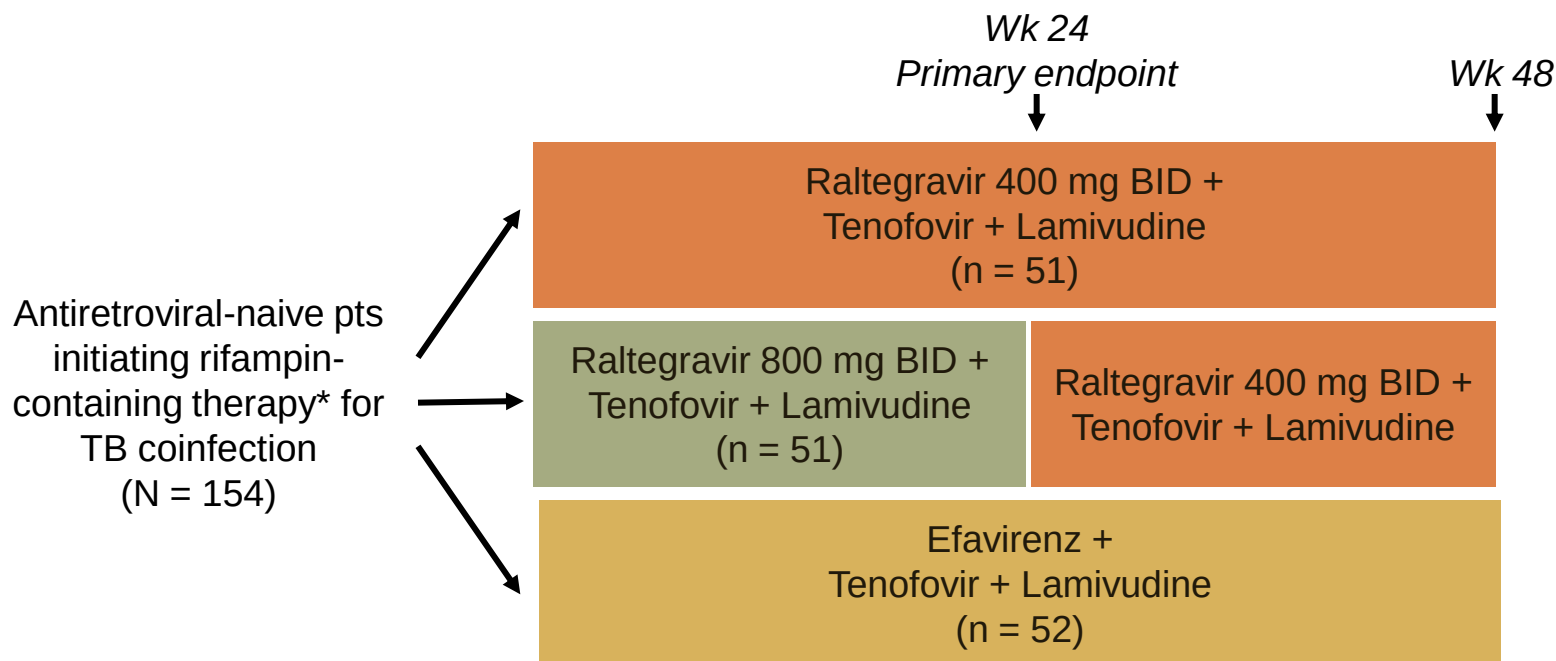
[†]Maximum of 300 mg; coadministered with pyridoxine.

Isoniazid Preventive Therapy Reduces Incidence of TB

- 95 TB cases observed, resulting in overall TB rate of 2.9/100 pt-yrs
- 37% lower rate of incident TB in INH arm vs placebo
 - ▣ 2.3 vs 3.6/100 pt-yrs ($P = .03$)
- No significant difference in mortality
 - 0.9 vs 1.2 /100 pt-yrs ($P = .32$)
- More pts receiving INH stopped study therapy due to grade ≥ 3 increase in ALT
 - ▣ 2.9% vs 1.3% ($P = .05$)

ANRS REFLATE: EFV- vs RAL-Based ART in HIV/TB-Coinfected

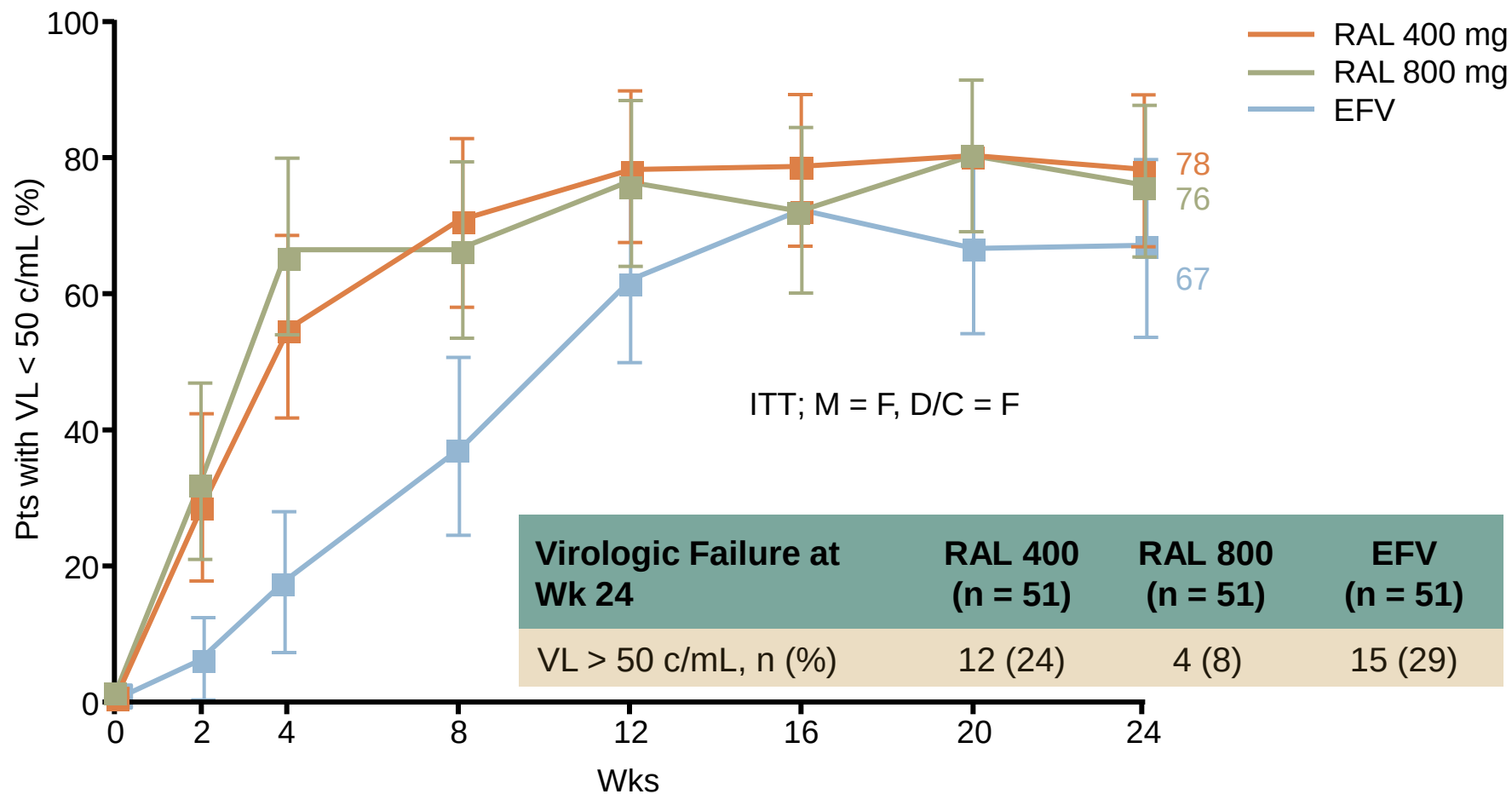
- Multicenter, randomized, open-label phase II trial
 - Primary endpoint: HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 24



*Rifampin-containing therapy initiated before ART and consisted of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol for 2 mos, followed by rifampin and isoniazid for 4 mos.

Grinsztejn B, et al. AIDS 2012. Abstract THLB01.

REFLATE: Virologic Suppression at Wk 24 by ART Regimen



REFLATE: Adverse Events Through Wk 24

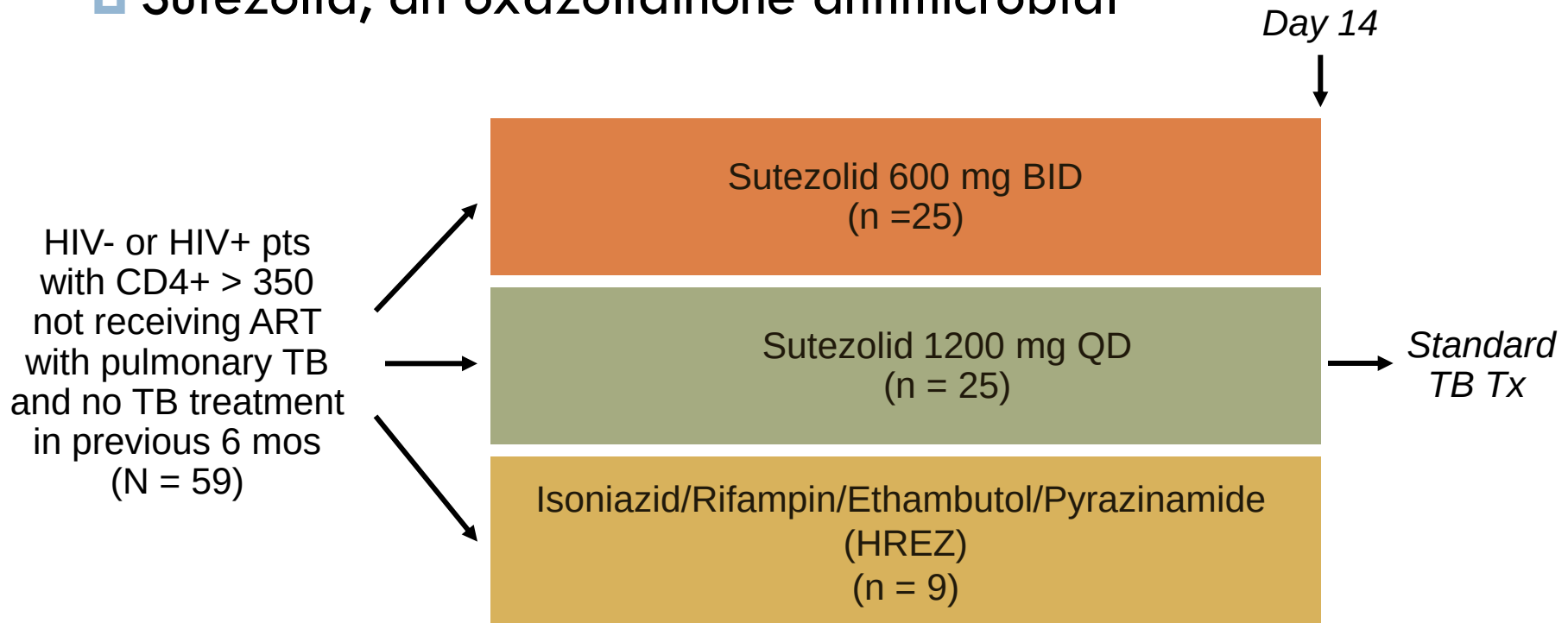
Adverse Events	RAL 400 mg (n = 51)	RAL 800 mg (n = 51)	EFV (n = 51)
Any AE ≥ grade 2, n (%)	37 (73)	37 (73)	39 (76)
Grade 3 or 4 clinical AE, n (%)	11 (22)	12 (22)	13 (25)
AE leading to drug discontinuation, n	0	3	2
▪ Hepatotoxicity*	0	2	0
▪ Cutaneous rash	0	1	1
▪ Gynecomastia	0	0	1
Grade 3 or 4 IRIS, n	1	3	1
AIDS-defining events, n (%)	3 (6)	0 (0)	2 (4)
Death, [†] n (%)	0 (0)	2 (4)	2 (4)

*Both related to TB drugs: fulminant hepatitis with liver transplant in 1 patient

[†]Causes of death:EFV arm: 1 TB meningitis Wk4, 1 sepsis related to TB Wk6; RAL 800 arm: 1 unknown Wk2, 1 TB meningitis Wk12

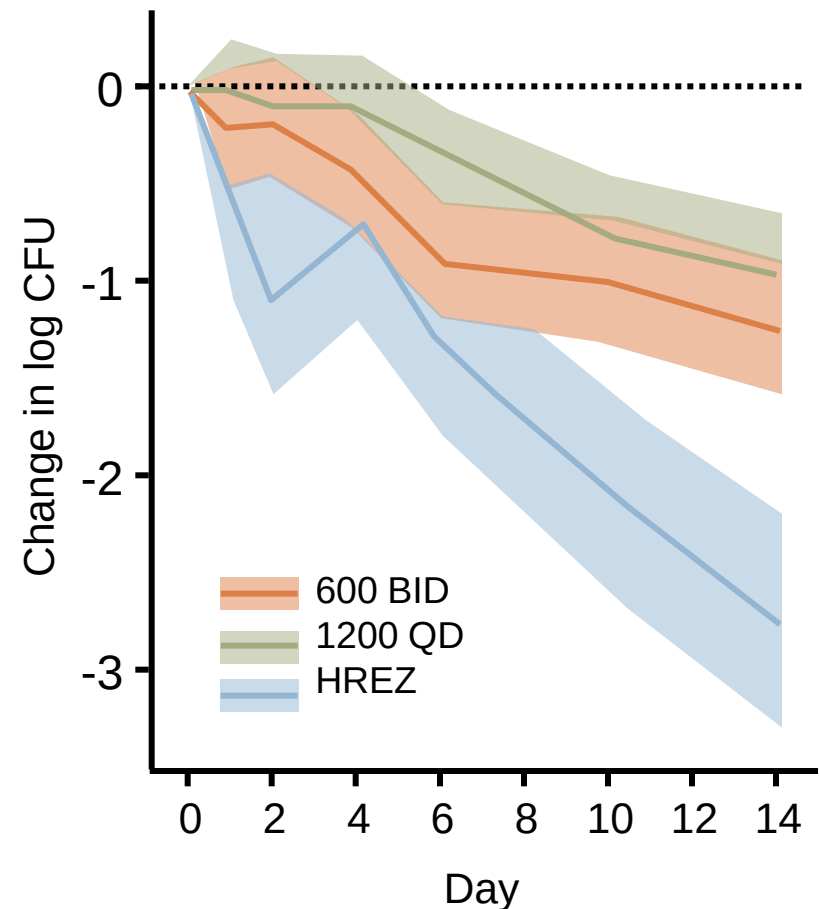
Early Bactericidal Activity of Sutezolid (PNU-100480) in HIV+/-

- South African (2 centers), open-label phase IIa trial
 - ▣ Sutezolid, an oxazolidinone antimicrobial



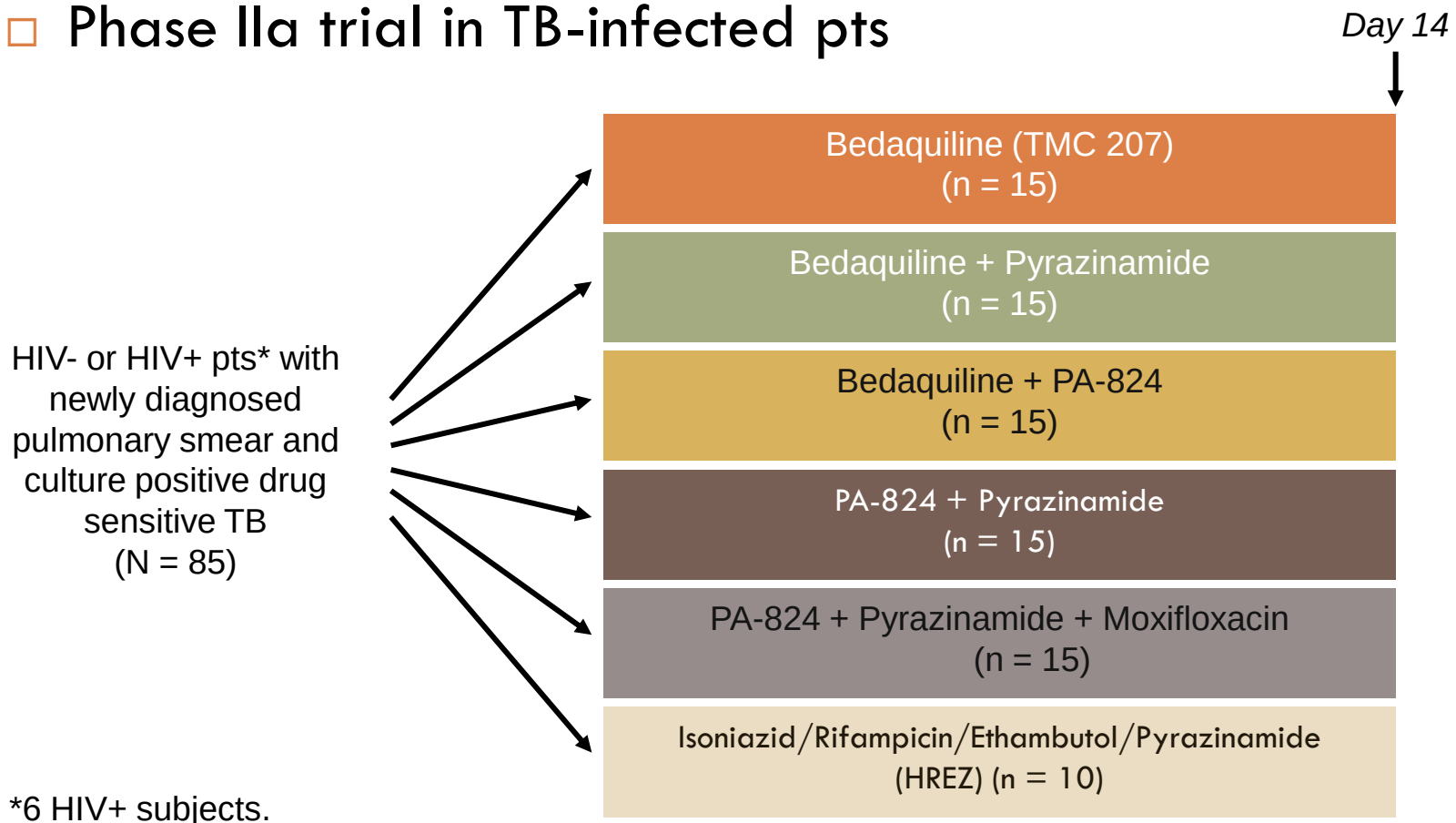
Early Bactericidal Activity of Sutezolid

- Significant log CFU reductions with both sutezolid regimens during the 14-day treatment period
 - ▣ 600 mg BID: -0.09 log/day (90% CI: -0.06 to -0.11)
 - ▣ 1200 mg QD: -0.07 log/day (90% CI: -0.04 to -0.09)
 - ▣ Trend toward superior response with BID dosing
- Both dosing schedules generally safe and relatively well tolerated
 - ▣ 7/50 sutezolid-treated pts experienced ALT increases to 2-3 ULN

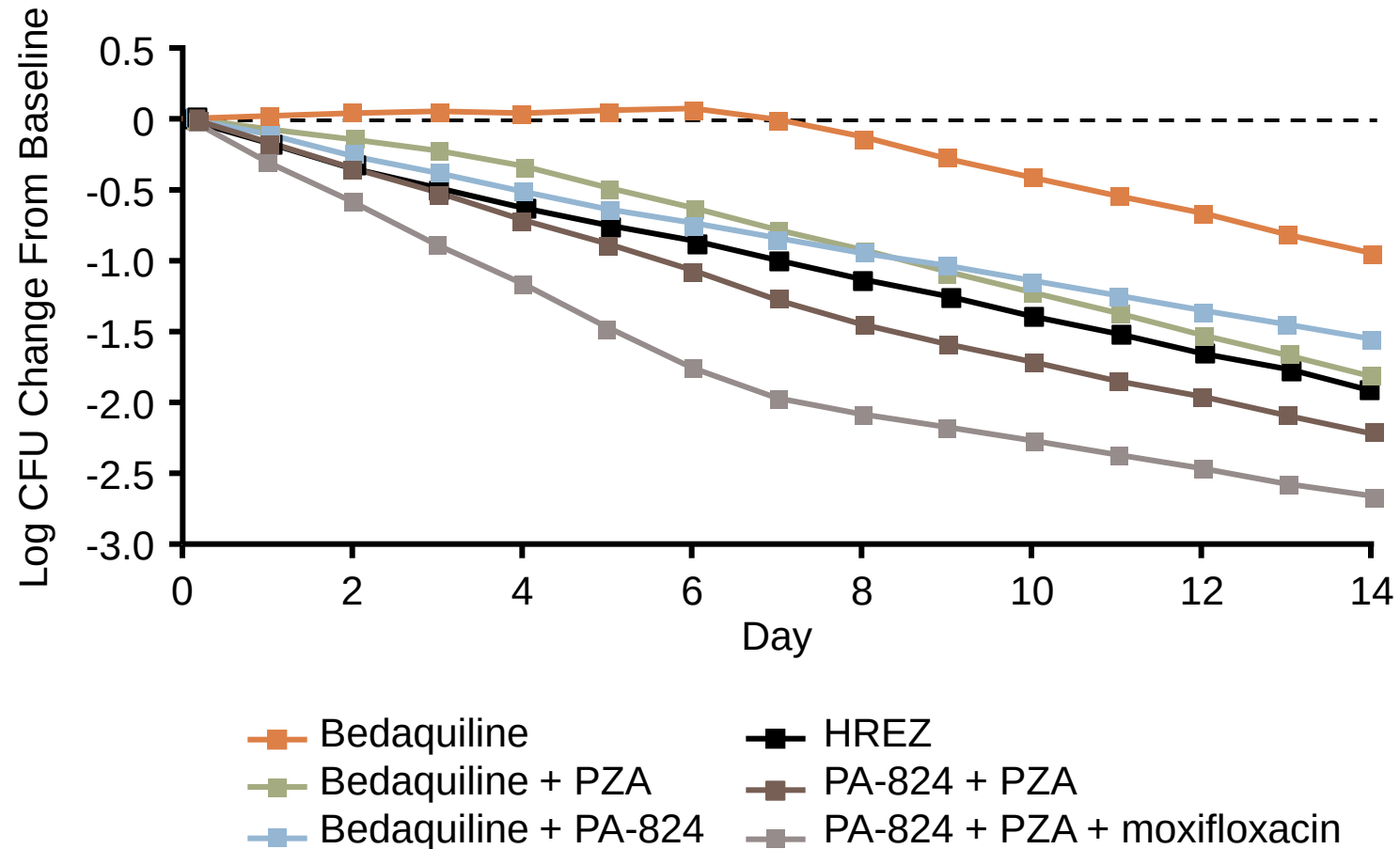


Early Bactericidal Activity of Novel Combinations of TB Drugs

Phase IIa trial in TB-infected pts



Early Bactericidal Activity of Novel TB Regimens



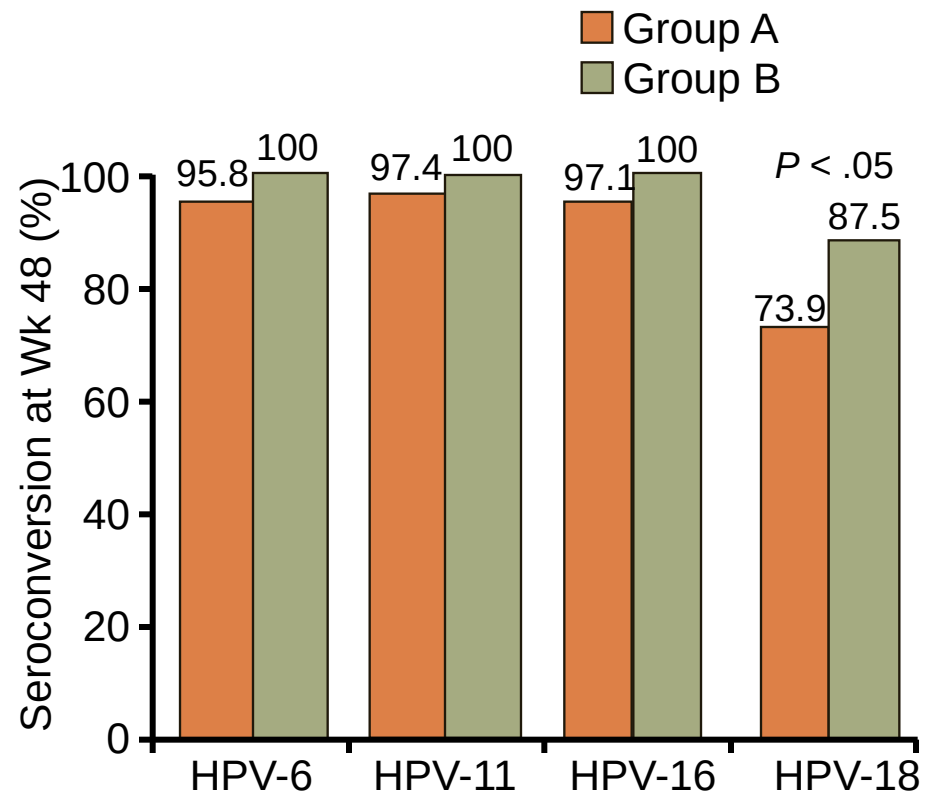


Papiloma virus

Immunogenicity of HPV Vaccine in HIV-Infected Women

- Open-label, 48-wk phase II trial in HIV+ women, age 16-23 yrs (n = 99)
 - Group A: ART naive or no ART for ≥ 6 mos
 - Group B: on ART for ≥ 6 mos, with 2 VL < 400 c/mL
 - Historical controls: HIV- women aged 16-23 yrs (n = 267)
- All pts received quadrivalent HPV vaccine at vaccine at Day 1, Wk 8, and Wk 24, then followed for 24 wks
- No AEs > grade 3 evaluated as related to vaccine

- High levels of vaccine seroconversion in both groups at 48 wks



ACTG 5240: HPV Vaccine in HIV-Infected Women

- Open-label phase II trial in HIV+ women age 13-45 yrs (n = 319) from US, Brazil, and South Africa
 - ▣ Stratum A: CD4+ > 350 (n = 130)
 - ▣ Stratum B: CD4+ 200-350 (n = 95)
 - ▣ Stratum C: CD4+ ≤ 200 (n = 94)
- All pts received quadrivalent HPV vaccine at Day 1, Wk 8, and Wk 24
 - ▣ Titers assessed 4 wks after last dose
- High rates of seroconversion at Wk 28 in Strata A and B who were seronegative at BL*

Seroconversion, %		
	Stratum A	Stratum B
HPV-6	96 (n = 50)	100 (n = 48)
HPV-11	97.6 (n = 82)	98.3 (n = 58)
HPV-16	98.4 (n = 64)	98.2 (n = 55)
HPV-18	90.7 (n = 75)	84.3 (n = 70)

*Stratum C not reported.

- 3 subjects with grade 3 or higher AEs possibly related to vaccine
 - ▣ 1 each with chest pain, back pain, rash

Muchas gracias

cfortuny@hsjdbcn.org

cfortuny@ub.edu