Prevalencia de hepatitis C en población infectada por el VIH en el Área 2 de Madrid

M. GONZÁLEZ CERRAJERO, A. PAZOS GARCÍA, I. DE LOS SANTOS GIL,
J. SANZ SANZ

Servicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS AMONG HIV-INFECTED PATIENTS IN MADRID

RESUMEN

Introducción: La evolución de la infección por VIH, antes inexorablemente fatal, se ha visto alterada por la introducción de nuevos fármacos antirretrovirales hasta convertirse en un proceso crónico. Por ello en el manejo del paciente VIH+ cobra especial importancia la presencia de otros procesos que a largo plazo puedan influir en la evolución de la enfermedad como es el caso de la infección por VHC, más aún comparando ambos virus similares vías de transmisión.

Métodos: Para determinar la prevalencia de la coinfección por VIH-VHC realizamos un estudio transversal analizando diversos parámetros referentes al VIH y al VHC en 651 pacientes VIH+ en el Área 2 de Madrid.

Resultados: El número de pacientes varones fue de 500 (76,8%) y el de mujeres 151 (23,2%). Se realizó serología para VHC en el 100% de los pacientes y se obtuvo resultado positivo en el 45,7% (298 pacientes), con un marcado predominio de ADVP dentro de este subgrupo (84,8%). El número de CD4 era significativamente menor en pacientes coinfectados comparados con pacientes no infectados por VHC ($p < 0,001$).

Conclusión: Nuestro estudio muestra un alto índice de coinfección por VHC, referido fundamentalmente a la vía de transmisión parenteral y es de destacar el escaso porcentaje de pacientes tratados con interferón y ribavirina, que con seguridad va a aumentar en los próximos años.

PALABRAS CLAVE: VIH. Hepatitis C. Prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: The evolution of HIV infection, a rapid and fatal illness not long time ago, has become a chronic disease due to the implementation of new antiretroviral treatment. Therefore it is essential to focus on the management of concurrent illnesses such as chronic hepatitis C infection, specially as they share common routes of transmission.

Methods: A cross sectional survey was done to determine the prevalence of HIV and HCV coinfection, measuring different HIV and HCV variables among 651 HIV infected patients of a health area in Madrid.

Results: 500 patients (76,8%) were male and 151 female (23%). HCV serology was performed in all the patients and resulted positive in 45.7% (298) most of them drug users (84.8%). The CD4 cell count was lower in patients HIV-HCV coinfecting compared to those HCV negative ($p < 0.001$).

Conclusion: This study shows a high prevalence of HIV-HCV coinfection, mainly due to parenteral transmission. We emphasize the low percentage of coinfecting patients treated with interferon and ribavirine which probably will increase in the future.

KEY WORDS: HIV. Hepatitis C. Prevalence.

González Cerrajero M, Pazos García A, de los Santos Gil I, Sanz Sanz J. Prevalencia de hepatitis C en población infectada por el VIH en el Área 2 de Madrid. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 111-114.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha constituido en los últimos años como uno de los principales problemas de salud de nuestra sociedad, representando una verdadera pandemia a nivel mundial (1,2). La baja supervivencia inicial de los pacientes infectados por VIH con el rápido desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia y muerte, ha dado paso, con la implantación de tratamientos antirretrovirales, a una vida prácticamente libre de enfermedad. Este cambio de patrón en la historia de la enfermedad

posibilita el desarrollo de problemas paralelos, asociados o no a los factores de riesgo característicos de la infección por VIH. Uno de estos es la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), causante a medio plazo de hepatopatía crónica y hepatocarcinoma en población infectada (3-6).

Al compartir ambos agentes vías de transmisión similares afectan a grupos de riesgo equivalentes y por ello la presencia de una coinfección por ambos virus en un mismo sujeto puede resultar a priori relativamente frecuente (7-9). Esta hipótesis implica la necesidad de conocer con exactitud la prevalencia de la coinfección para así afrontar el problema de manera pro-

Trabajo aceptado: 19 de octubre de 2005

Correspondencia: Ignacio de los Santos Gil. Servicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, 62. 28006 Madrid. Fax: 915 202 209. e-mail: isantosg@hotmail.com

porcionada a su magnitud. Múltiples estudios realizados en EE.UU. estiman la coinfección por VHC en pacientes infectados por VIH en el 16% de manera global (10-12).

Ahora bien, la principal diferencia respecto a la contagiosidad de ambos patógenos aparece en la vía de transmisión sexual, para la cual el VIH presenta una elevada infectividad en comparación con el VHC. Esto condiciona unas importantes diferencias epidemiológicas respecto a la afectación de las distintas subpoblaciones o grupos de riesgo. Así es de esperar que en aquellos países en los cuales el contagio por VIH se produzca principalmente por vía sexual, la prevalencia de la coinfección sea marcadamente distinta a la presentada en aquellos con un contagio basado en la transmisión parenteral, como es el caso de España (12-16).

Por este motivo no parecen apropiados para nuestro país los resultados de estudios foráneos, siendo necesaria la realización de estudios propios, referidos a nuestras características epidemiológicas que como anteriormente se exponía cuantifican con exactitud la coinfección y permitan orientar el problema con objetividad (1,2,13), y es lo que pretendemos hacer con el presente trabajo.

Es importante comprender la manera en que el VHC puede modificar el curso de la infección por VIH y cómo dicha infección, con la disregulación inmunológica que implica y la agresividad de los fármacos empleados en su tratamiento, afecta a la evolución de la hepatopatía por VHC. Esto redundará finalmente en una mejoría en el manejo de esta situación y por ende en una mayor salud para nuestros pacientes (17-20).

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal en la población infectada por el VIH seguida en consultas externas de Enfermedades Infecciosas del Hospital de La Princesa (Centro de atención terciaria del Área 2 de Madrid) durante el periodo de marzo a noviembre de 2003, obteniéndose un total de 651 pacientes. Los pacientes estaban diagnosticados de infección por VIH mediante ELISA de segunda generación en dos determinaciones y confirmación por *Western Blot*. Se diseñó un cuestionario que debía cumplimentar el facultativo en el momento de la visita, y que incluía su filiación (número de historia clínica, sexo, grupo de riesgo, fecha de nacimiento), hábito alcohólico (definido como la ingesta de > 40 g de alcohol al día), año de diagnóstico de VIH, situación de la infección por VIH (años de tratamiento antirretroviral y fármacos empleados en la actualidad, estadio clínico, cifra de CD4 y carga viral) y situación de la infección por VHC (presencia de anticuerpos frente a VHC, marcadores analíticos de hepatopatía: GOT, GPT, Fosfatasa alcalina, GGT y bilirrubina total). Se incluyó también la determinación cualitativa y cuantitativa de la viremia de VHC mediante PCR y el genotipo, si se disponía de ellos en la historia clínica, y el grado de fibrosis y de inflamación hepática encontrado en la biopsia hepática si ésta se hizo. También recogimos si el paciente se había tratado de la hepatitis C y la respuesta al mismo.

Los datos se recopilaron en una base de datos creada en el programa informático Access XP de Microsoft®. El tratamiento estadístico se realizó mediante SPSS versión 11R. Los datos obtenidos se expresan en estadística descriptiva como porcentaje, como valor absoluto o en forma de media (+ desviación típica o error estándar). Para la realización de estadís-

tica analítica se emplean los estadísticos T de Student para igualdad de medias en variables cuantitativas continuas, Prueba de Levene para igualdad de varianzas en variables cuantitativas continuas, Prueba de homogeneidad de porcentajes y X² de Pearson para comparación de proporciones en variables cuantitativas discretas según corresponda.

RESULTADOS

De los 651 pacientes estudiados el número de varones fue de 500 (76,8%) y el de mujeres de 151 (23,2%) (Tabla I). La edad media de los pacientes en el momento del estudio fue de 44 años. La media del año de diagnóstico del VIH se estableció en 1994 (1994.38, error típico 0.21), por lo tanto una media de 9 años de seguimiento desde el diagnóstico de la infección por VIH. El 40,7% pertenecían al grupo de riesgo ADVP (total 265 pacientes), 32,7 % homosexuales (213 pacientes), 23,9 % heterosexuales (156 pacientes), 2,5% tenían un grupo de riesgo desconocido (16 pacientes) y 0,2 % debido a accidentes transfusionales (uno de los pacientes estudiados). Del total de los pacientes, 165 (25,3%) resultaron consumidores habituales de alcohol, según el criterio expuesto.

TABLA I		
CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA TOTAL (N = 651)		
Sexo (n y %)	Varones	500 (76,8)
	Mujeres	151 (23,2)
Edad media (años)		44
Tiempo de seguimiento (media en años)		9
Grupo de riesgo (n y %)	ADVP	265 (40,7)
	Homosexuales	213 (32,7)
	Heterosexuales	156 (23,9)
	Desconocido	16 (2,5)
	Transfusión	1 (0,2)
Consumo de alcohol (%)		25,3
Categoría CDC (n y %)	A	224 (34,4)
	B	217 (33,4)
	C	210 (32,2)
Carga viral VIH < 50 (%)		54,7
CD4 (media)		518,3
TARV (%)		81,8

Con respecto a la situación de la infección por VIH, el 32,2% (210 pacientes) se hallaban en un estadio indicativo de SIDA según criterios europeos (categoría C). En estadio A se encontraban un 34,4% (224 pacientes) mientras que 33,4% (217 pacientes) estaban en estadio B. El 54,7% (356 pacientes) presentaban una carga viral indetectable (< 50 copias/ml), y la media de CD4 fue de 518,3 células/ml (con una desviación típica de 331,4). 533 pacientes (81,8%) estaban con tratamiento antirretroviral en el momento del estudio, con una media de 6 años de tratamiento (error estándar de 0,15 años).

Se realizó serología para VHC en el 100% de los pacientes y se obtuvo resultado positivo en el 45,7% (298 pacientes). De estos, 219 (73,5%) eran varones y 79 (26,5%) mujeres (Tabla II). El 36,9% (110 pacientes) consumían habitualmente alcohol. Respecto a los distintos grupos de riesgo en los sujetos coinfectados, el 84,8% eran ADVP (253 pacientes), 10,4% (31) eran heterosexuales, 4,3% (13) eran homosexuales, y 0,3% pertenecían a un grupo de riesgo desconocido (1 paciente). Al analizar la incidencia de infección por VHC según los grupos de riesgo en el total de la muestra estudiada, obtuvimos los siguientes datos: del total de pacientes ADVP (265) estaban coinfectados por VHC 253 (95,4%), del total de homosexuales (213) estaban coinfectados 13 (6,1%); del total de heterosexuales (156) estaban coinfectados 31 (19,8%) y de los pacientes con grupo de riesgo desconocido (16) sólo 1 estaba coinfectado (6,2%).

TABLA II

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES VHC POSITIVOS
(N = 298)

Sexo (n y %)	Varones	219 (73,5)
	Mujeres	79 (26,5)
Grupo de riesgo (n y %)	ADVP	253 (84,8)
	Homosexuales	13 (4,3)
	Heterosexuales	31 (10,4)
	Desconocido	1 (0,3)
Consumo de alcohol (%)		36,9
Categoría CDC (n y %)	A	91 (30,5)
	B	118 (39,5)
	C	89 (30)
Carga viral VIH < 50 (%)		52,3
CD4 (media)		458,2
TARV (%)		81,5

Con respecto al estadio CDC, un 30,5% (91 pacientes) se encontraban en estadio A, 39,5% (118 pacientes) estaban en estadio B y un 30% (89 pacientes) se hallaban en estadio C. El porcentaje de pacientes que realizaban tratamiento antirretroviral fue 81,5% (243 pacientes). La media de CD4 para los pacientes coinfectados era de 458,2 células/ml (con una desviación típica de 288,8 células/ml) y el 52,3 % (156 pacientes) presentaban una carga viral del VIH indetectable.

Se aplicó el análisis t de Student para establecer las diferencias en el número de CD4 entre pacientes infectados y no infectados por VHC, y se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de significación elevado ($\alpha = 0,00001875$) y un valor del estadístico $T = 4,386$, así como una diferencia estadísticamente significativa también para las varianzas de ambos subgrupos ($\alpha = 0,001$).

La misma prueba t de Student se utilizó para comparar la carga viral del VIH en pacientes infectados y no por VHC, aunque ésta no reveló diferencias significativas para un nivel de confianza del 95%. El valor del estadístico fue $T = 0,638$ y el nivel de significación 0,495. La aplicación de la prueba precisó la eliminación de los extremos ya que afectaban sobremediana los resultados de la misma. Asimismo, las varianzas para

ambos subgrupos poblacionales no resultaron estadísticamente distintas (prueba de Levene para la igualdad de varianzas, nivel de significación 0,163).

La PCR cualitativa para los pacientes infectados por VHC se había realizado en 191 pacientes (64% del total), con un 92,1% de positividad (176 pacientes). La cuantificación de viremia VHC, también mediante PCR, se realizó en 147 pacientes (49,3% del total), con una mediana de 500.000 UI/ml. El genotipado del VHC se realizó en 145 pacientes (48,6%), con la siguiente distribución: genotipo 1 en 88 pacientes (60,6%) [subtipo 1a en 22 (15,1%), 1b en 32 (22%), 1 no subtipable en 34 (23,4%)]; genotipo 3a en 42 pacientes (28,9%); genotipo 4c/d en 15 pacientes (10,3%).

Se practicó biopsia hepática en 98 pacientes, todos ellos con PCR cualitativa positiva, con los siguientes grados de fibrosis (según la escala METAVIR): F1 en 13 pacientes (13,2%), F2 en 53 pacientes (54%), F3 en 16 pacientes (16,3%) y F4 (cirrosis) en 16 pacientes (16,3%).

La determinación de los marcadores analíticos de hepatopatía mostró los siguientes resultados para el conjunto de la muestra: GOT media 42,4 UI/ml (desv. típica 58,5), GPT media 45,1 UI/ml (desv. típica 72,9), GGT 98,2 UI/ml (desv. típica 72,9), fosfatasa alcalina 92,2 UI/ml (desv. típica 41,7), bilirrubina total 0,88 mg/dl (desv. típica 3,9). En la Tabla III se describen los resultados según la serología de hepatitis C. La estadística analítica por subgrupos (mediante t de Student) reveló diferencias estadísticamente significativas para todos los marcadores analíticos de hepatopatía en los subgrupos afectados y no afectados por VHC ($\alpha = 0,005$).

TABLA III

MARCADORES DE HEPATOPATÍA SEGÚN SUBGRUPOS

	Media muestra	Media en VHC +	Media en VHC -
AST	42,43 (d.t 58,54)	57,33 (d.t 51,95)	29,84 (d.t 60,86)
ALT	45,11 (d.t 72,91)	58,57 (d.t 45,32)	33,75 (d.t 88,31)
GGT	98,24 (d.t 193,2)	141,76 (d.t 258,02)	61,50 (d.t 98,32)
FAL	92,27 (d.t 41,73)	98,28 (d.t 50,40)	87,19 (d.t 31,88)
BT	0,88 (d.t 3,99)	1,22 (d.t 5,87)	0,59 (d.t 0,47)

Del total de pacientes coinfectados, el tratamiento para hepatitis C estaba indicado según criterios analíticos y/o histológicos, en el 88,6% (264 pacientes), pero sólo se había realizado en el momento del estudio en 70 pacientes (26,5%), con una respuesta sostenida al mismo de un 37,1% (26 pacientes).

DISCUSIÓN

Tras la introducción de los tratamientos antirretrovirales en 1996, con una importante mejoría en el pronóstico de la infección por VIH, la hepatopatía crónica por VHC y sus descompensaciones se está convirtiendo en uno de los principales motivos de morbi-mortalidad en estos pacientes, especialmente en aquellos países donde la prevalencia de coinfección es mayor, como es el nuestro.

Nuestro estudio reveló una elevada prevalencia de coinfección por VHC y VIH, marcadamente superior a la descrita para la población VIH negativa. Las tasas descritas para coin-

fectados VIH-VHC se establecen aproximadamente en un 30%, aunque varían considerablemente en los distintos países (16% en EE.UU.) y según los diferentes grupos de riesgo (hasta un 90% en algunos grupos ADVP). La transmisión parenteral es la principal vía de contagio para el VHC, lo que explica la elevada tasa de prevalencia en nuestro estudio dado que el grupo ADVP global era mayor del 40%. Por otra parte la transmisión sexual es infrecuente, incluso en pacientes infectados por el VIH, lo que también se confirma en nuestro estudio.

Las características de la infección por VHC en nuestra población se asemejan a las descritas en otros estudios realizados hasta el momento: las cifras de viremia para el VHC son mayores que en la población seronegativa, el genotipo más prevalente es el 1 y la evolución de la infección por VHC es más rápida, con un mayor porcentaje de pacientes que presentan cirrosis en la biopsia hepática que en las series de monoinfectados. Como cabía esperar se apreciaron diferencias significativas en los marcadores de hepatopatía entre los subgrupos VHC+ y VHC-, con cifras más elevadas en el subgrupo infectado.

No se encontraron diferencias significativas en la carga viral del VIH de los subgrupos mencionados, si bien sí aparecieron en los índices de CD4, siendo el nivel de CD4 significativamente superior en los pacientes no infectados por VHC. Esta diferencia se ha barajado en algunos estudios para explicar la peor evolución de la infección por VHC en los pacientes coinfectados. Por otro lado, la respuesta sostenida a los 6 meses de finalizado el tratamiento para el VHC con interferón y ribavirina en nuestro estudio es menor que la descrita para población no VIH y es de destacar el escaso porcentaje de pacientes tratados, que con seguridad va a aumentar en los próximos años (21-24).

Por todo lo mencionado, es de vital importancia la prevención y el tratamiento precoz de la hepatitis C, aunque es necesario individualizar cada caso valorando la existencia de una buena situación clínica, sin evidencia de deterioro inmunológico grave, la adherencia al tratamiento, las posibles contraindicaciones, y la interacción con el tratamiento antirretroviral (especialmente con los análogos de los nucleósidos).

Bibliografía

1. Soriano V, González-Lahoz J. Coinfección por VIH y virus de la Hepatitis C. Publicaciones Permanyer; 2003.
2. Berenguer Berenguer J, López Bernaldo de Quiros JC, Clemente Ricote G. Hepatitis C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ediciones Ergon; 2002.
3. Núñez M, Martín-Carbonero L, Soriano V et al. Impact of hepatitis C virus (HCV) on morbidity and mortality rates among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2003;37: 460-461.
4. Borgia G, Reynaud L, Gentile I, et al. HIV and Hepatitis C: facts and controversies. *Infection* 2003; 31: 232-240.
5. González SA, Talal AH. Hepatitis C virus in human immunodeficiency virus- infected individuals: an emerging comorbidity with significant implications. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 149-166.
6. Spengler U, Rockstroch JK. Hepatitis C in the patient with human immunodeficiency Virus infection. *J Hepatol* 1998; 29: 1023-1030.
7. Khalili M, Behm BW. Hepatitis C in the setting of HIV coinfection. *Microbes Infect* 2002; 4: 1247-1251.
8. Strasfeld L, Lo Y, Netski D, et al. The association of hepatitis C prevalence, activity, and genotype with HIV infection in a cohort of New York City drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 356-364.
9. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 2003; 138: 197-207.
10. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected patient. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 179-194.
11. Maier I, Wu GY. Hepatitis C and HIV co-infection: a review. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 577-579.
12. Roca B, Suárez I, González J, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect* 2003; 47: 117-124.
13. Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *CMAJ* 2001; 165: 889-895.
14. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 363-367.
15. Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 491-498.
16. Bruno R, Sacchi P, Debiaggi M, et al. Prevalence and histological features of transfusion transmitted virus and hepatitis C virus coinfection in a group of HIV patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 617-620.
17. Dodig M, Tavill AS. Hepatitis C and human immunodeficiency virus co-infections. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 367-374.
18. Tedaldi EM, Hullsiek KH, Malvestutto CD, et al. Prevalence and characteristics of hepatitis C virus coinfection in a human immunodeficiency virus clinical trials group: the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1313-1317.
19. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, et al. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 831-937.
20. Waldrep TW, Summers KK, Chiliade PA. Coinfection with HIV and HCV: more questions than answers? *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1499-1507.
21. Buti M. Tratamiento con interferón de la hepatitis crónica por virus C en pacientes coinfectados por VIH. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 367-368.
22. Santos I, Sanz J. Tratamiento con interferón y ribavirina de la hepatitis crónica por virus C en pacientes con infección por VIH. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 369-372.
23. Pérez ML, Álvarez A, Fuertes A. Tratamiento de la infección crónica por VHC en pacientes coinfectados por el VIH. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 288-292.
24. López G. Tratamiento de la hepatitis crónica VHC en pacientes coinfectados por VIH. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 259-260.