



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Hepatitis aguda C en varones homosexuales infectados por VIH: ¿una segunda oleada de coinfección por VIH y VHC?



Acute hepatitis C in the HIV-infected homosexual male: A second wave of HIV/HCV coinfection?

Juan A. Pineda^{a,b,*} y Karin Neukam^{a,b}

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

^b Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla, España

La coinfección por VIH y virus de la hepatitis C (VHC) se estima que afecta a más de 10 millones de personas en el mundo. Este proceso, tradicionalmente, se ha asociado al uso de drogas parenterales con material no estéril, vía por la que se pueden transmitir ambos virus. Sin embargo, en los últimos quince años, se han venido describiendo numerosos brotes de hepatitis aguda C en pacientes homosexuales varones infectados por VIH que refieren la relación sexual como única vía de adquisición potencial de ambos virus¹. Estos brotes afectaron inicialmente a grandes núcleos urbanos de Europa del norte²⁻⁵, aunque posteriormente también se han descrito en EE. UU., Canadá, Australia y países asiáticos¹ y, en conjunto, han condicionado un aumento de la incidencia de hepatitis C en los varones homosexuales infectados por VIH en algunas de estas áreas^{6,7}. En pacientes homosexuales no infectados por VIH, residentes en algunas de las mencionadas zonas, se ha observado también una incidencia creciente de casos de hepatitis aguda C, pero se estima que el riesgo en este colectivo es unas cuatro veces inferior al que tienen los portadores del VIH⁸.

En algunos de estos brotes, el análisis filogenético de las cepas virales ha demostrado que el origen de muchos casos dentro de áreas concretas es común^{9,10} y, en algunas ocasiones, ha habido una alta frecuencia de infecciones por genotipo 4^{3,5}. En la mayor parte de estos casos, además, existían factores que pueden facilitar la propagación de infecciones de transmisión sexual, tales como prácticas con mayor riesgo de sangrado, como el «fisting» o el uso de juguetes sexuales, un elevado número de parejas diferentes o enfermedades concomitantes que pueden cursar con ulceraciones genitales^{1,5,8}. Todos estos son datos que sugieren que el virus se ha transmitido por vía sexual, dentro de entornos relativamente cerrados, en donde los pacientes mantienen relaciones con alta probabilidad de entrar en contacto con un sujeto infectado. No obstante, en algunos de los pacientes homosexuales con hepatitis

aguda C no se identifica ninguno de estos factores de riesgo¹¹. Como otro aspecto peculiar de la hepatitis aguda C en este colectivo, se producen una elevada tasa de reinfecciones por el mismo o distinto genotipo tras el aclaramiento espontáneo o inducido por fármacos del VHC¹². En algunas series, las reinfecciones se han observado hasta en una cuarta parte de los pacientes, con hasta cuatro episodios consecutivos de hepatitis aguda¹³.

En el presente número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Martínez-Rebollar et al.¹¹ comunican un brote de 93 episodios de hepatitis aguda C detectado entre los pacientes infectados por VIH atendidos en un hospital de Barcelona. Los casos aparecieron con una frecuencia creciente, de tal forma que más de las tres cuartas partes de los mismos se acumularon entre 2009 y 2013. La casi totalidad de los casos se produjeron en varones homosexuales que tenían relaciones sexuales no protegidas. Como en otros brotes, el genotipo más frecuente ha sido el 4 (42%), un genotipo que, en nuestro ámbito, es responsable como máximo del 20% de los casos de hepatitis crónica C en el paciente coinfectado por VIH¹⁴. Pero este no es el único brote que se ha descrito en nuestro país, pues dos de características similares, aunque de menor envergadura, han sido comunicados en sendos hospitales de Madrid^{9,15}. Parece, pues, que el fenómeno observado en ciudades de otros países empieza a reproducirse en España, si bien con años de retraso y en absoluto de forma generalizada. Efectivamente, los primeros datos de un estudio prospectivo de seroconversiones para VHC en pacientes infectados por VIH en nuestro hospital muestran solo casos puntuales de hepatitis aguda C (pendiente de publicación), lejos de la magnitud de los brotes citados.

Estos casos de hepatitis aguda C presentan aspectos que resultan enormemente llamativos. En primer lugar, es curioso que un virus como el VHC, poco transmisible por vía sexual¹⁶, incluso a partir de pacientes coinfectados por VIH¹⁷, llegue a provocar verdaderos brotes epidémicos por esta vía, hasta con reinfecciones múltiples en un mismo individuo. En este sentido, se ha argumentado que el contacto con parejas infectadas por VIH podría facilitar la transmisión del VHC, en tanto que los pacientes coinfectados presentan cargas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: japineda@telefonica.net (J.A. Pineda).

virales mayores que los mono infectados¹⁸, pero no está claro que esta sea la única razón que explique la alta frecuencia de infecciones y reinfecciones. Los defectos de la inmunidad gastrointestinal en los pacientes infectados por VIH también podrían aumentar la susceptibilidad a la infección por VHC⁵. Igualmente, resulta interesante que, pese a ser más frecuente la infección crónica por VHC en pacientes portadores del VIH del área mediterránea, estos brotes se hayan producido en mucha menor medida y, en todo caso, con años de retraso, precisamente en estas zonas. Tampoco las razones que explican estas variaciones geográficas están claras. La posibilidad de que hubiera diferencias genéticas entre huéspedes, que pudieran justificar una hipersusceptibilidad a la infección por VHC, por ahora, no pasa de la mera especulación, aunque es una hipótesis que debería ser explorada. Tampoco se ha demostrado de forma taxativa que los comportamientos de alto riesgo asociados a la infección por VHC sean más comunes entre los varones homosexuales del norte que en los del sur de Europa. Es posible que estos brotes estén relacionados con cepas de VHC más virulentas, como comentan Martínez-Rebollar et al.¹¹. En este sentido, la similitud genética de las cepas encontradas en algunas ciudades^{9,10} e, incluso, entre países distintos, con clones comunes¹⁹ y una elevada prevalencia de genotipo 4, hace pensar que se puede tratar de variantes virales con mayor capacidad infectiva per mucosa que, una vez entran dentro de un entorno concreto donde pueden transmitirse por vía sexual, provocan estos brotes. En cualquier caso, investigar las causas del peculiar comportamiento de la infección por VHC en este escenario específico puede proporcionar datos relevantes aplicables a la prevención de esta enfermedad.

La aparición de brotes epidémicos de hepatitis aguda C en pacientes homosexuales infectados por VIH plantea varios desafíos. En primer lugar, ya se ha demostrado que son capaces de aumentar la frecuencia global de coinfección por VIH y VHC en áreas concretas^{6,7} y cabría la posibilidad de que, en zonas como la nuestra, en la que la prevalencia de infección activa por VHC está disminuyendo, gracias en parte a la reducción de casos nuevos y, en cierta medida, a la curación de otros mediante tratamiento antiviral²⁰, experimentemos un repunte en la frecuencia de la coinfección por VIH y VHC. Igualmente, cuál es el tratamiento más adecuado en los episodios de hepatitis aguda es una cuestión que necesita clarificarse. Aunque se ha dicho que la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina alcanza tasas de respuesta viral sostenida cercanas al 80%¹, los resultados de Martínez-Rebollar et al. cuestionan esta cifra. Además, es preciso definir el papel que jugarán los antivirales directos en esta situación, así como cuáles serán las pautas más adecuadas y la duración de las mismas. En cualquier caso, el tratamiento exige previamente identificar a los pacientes con hepatitis aguda por VHC, y ello implica, no solo ser consciente de la posibilidad de este evento, sino el cribado periódico de los enfermos infectados por VIH seronegativos para VHC con factores de riesgo. Finalmente, solo una adecuada prevención de casos nuevos podrá poner límites a esta epidemia. En ausencia, a corto y medio plazo, de vacunas efectivas frente al VHC, solo dos medidas pueden contribuir a reducir la incidencia de hepatitis aguda C en homosexuales infectados por VIH: en primer lugar, insistir en campañas educativas tendentes a evitar los comportamientos sexuales de mayor riesgo y a fomentar el uso del preservativo, y, en segundo término, el tratamiento con drogas de alta eficacia del mayor número posible, idealmente todos, de pacientes portadores

de infección activa del VHC, habida cuenta que al reducir el tamaño del reservorio disminuirá el riesgo de transmisión. Esencialmente este último es el reto al que nos enfrentaremos clínicos, Industria Farmacéutica y Administración Sanitaria en los próximos años.

Bibliografía

- Bradshaw D1, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:66–72.
- Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men—results from contact tracing and public health implications. *AIDS.* 2005;19:969–74.
- Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, Dupont C, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS.* 2006;20:233–40.
- Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS.* 2007;21:983–91.
- Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS.* 2010;24:1799–812.
- Van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis.* 2007;196:230–8.
- Wandeler G, Sponer T, Bregener A, Günthard HF, Clerc O, Calmy A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1408–16.
- Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sex Transm Infect.* 2012;88:558–64.
- Sánchez C, Plaza Z, Vispo E, de Mendoza C, Barreiro P, Fernández-Montero JV, et al. Scaling up epidemics of acute hepatitis C and syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Spain. *Liver Int.* 2013;33:1357–62.
- Kouyos RD, Rauch A, Böni J, Yerly S, Shah C, Aubert V, et al. Clustering of HCV coinfections on HIV phylogeny indicates domestic and sexual transmission of HCV. *Int J Epidemiol.* 2014;43:887–96.
- Martínez-Rebollar M, Mallolas J, Pérez I, González-Cordón A, Loncà M, Torres B, et al. Brote epidémico de hepatitis aguda C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:3–8.
- Martin TC, Martin NK, Hickman M, Vickerman P, Page EE, Everett R, et al. Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *AIDS.* 2013;27:2551–7.
- Ingiliz P, Krznaric I, Stellbrink HJ, Knecht G, Lutz T, Noah C, et al. Multiple hepatitis C virus (HCV) reinfections in HIV-positive men who have sex with men: no influence of HCV genotype switch or interleukin-28B genotype on spontaneous clearance. *HIV Med.* 2014;15:355–61.
- Cifuentes C, Mira JA, Vargas J, Neukam K, Escassi C, García-Rey S, et al. Prevalence of hepatitis virus infection markers in HIV-infected patients in Southern Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:452–7.
- Montoya-Ferrer A, Fierer DS, Alvarez-Alvarez B, de Gorgolas M, Fernandez-Guerrero ML. Acute hepatitis C outbreak among HIV-infected men, Madrid, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1560–2.
- Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroppolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:855–9.
- Wylid R, Robertson JR, Brettler RP, Mellor J, Prescott L, Simmonds P. Absence of hepatitis C virus transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. *J Infect.* 1997;35:163–6.
- Neukam K, García-Rey S, Cifuentes C, Macías J, Mira JA, Vázquez MJ, et al. HIV-coinfection leads to a modest increase in plasma HCV-RNA load in patients with chronic HCV infection. *Antiviral Res.* 2012;95:212–5.
- Van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology.* 2009;136:1609–17.
- Cifuentes C, Mancebo-Hernández M, Pérez-Navarro E, Recio E, Monje-Agudo P, Valiente V, et al. Cambios en la prevalencia y distribución genotípica de la coinfección por VHC en pacientes infectados por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.05.010>.