



Hepatitis C crónica en pacientes con infección por el VIH

HISTORIA NATURAL *pág. 5* TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C *pág. 9* TRASPLANTE HEPÁTICO *pág. 15*

Puntos clave

- Se estima que existen 10 millones de personas infectadas por VIH y VHC en el mundo.
- La hepatitis C crónica es una de las mayores causas de morbimortalidad en el paciente con VIH.
- La coinfección VIH/VHC es más frecuentes en países donde la transmisión por el VIH ha sido fundamentalmente por uso de drogas vía parenteral.
- La incidencia de nuevos diagnósticos de coinfección VIH/VHC está disminuyendo en la actualidad.

Epidemiología de la coinfección por VHC y VIH

M. ÁNGELES CASTRO IGLESIAS

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña. España.

Tanto el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) como el virus de la hepatitis C (VHC) son dos grandes problemas de salud mundial. Los datos más recientes de la OMS estiman una prevalencia mundial de la infección por VHC sobre el 3%, lo que corresponde a 170 millones de personas infectadas. Por otra parte, se calcula que existen alrededor de 40 millones de infectados por el VIH. Debido a que ambos virus comparten vías comunes de transmisión, la coinfección es muy frecuente y se estima en torno a 10 millones de personas infectadas por VIH/VHC.

Prevalencia

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), hace ya más de una década, supuso una mejoría espectacular en la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH. Como consecuencia de esto, enfermedades que hasta entonces no eran relevantes han pasado a tener un protagonismo especial. Es el caso de la hepatitis C crónica, que en países como en España se ha convertido en una de las principales causas de morbimortalidad¹. Esto se explica por varias razones: en primer lu-

gar, el VIH acelera la historia natural del VHC con aparición de cirrosis en pacientes más jóvenes; en segundo lugar, el VHC complica el manejo de los pacientes infectados por VIH por desarrollar con más frecuencia fenómenos de hepatotoxicidad.

La prevalencia de la coinfección VIH/VHC varía de unas áreas a otras, y este hecho está en relación con varios factores. Por una parte, los estudios de prevalencia realizados en los países desarrollados proceden de los donantes voluntarios de sangre o los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), lo cual no es representativo de la población general. Por otra parte, la prevalencia de la coinfección depende del modo en que se haya extendido la epidemia del VIH en cada país. Como consecuencia de ello, la coinfección VIH/VHC es más frecuente en los países donde la transmisión del VIH ha sido fundamentalmente por consumo de drogas por vía parenteral, dado que la infección por VHC tiene una transmisión mucho más eficiente por vía parenteral que por la vía sexual (tabla 1).

En Europa, la prevalencia de la coinfección también varía notablemente según el área geográfica estudiada, y puede alcanzar cifras del 65% en cohortes de países del sur y este europeo (Italia, España, Polonia, Estonia, Li-

Tabla 1. Prevalencia de la coinfección VHC en cohortes de pacientes infectados por el VIH

Cohortes	Área geográfica	Pacientes, n	Periodo estudiado	Seropositividad del VHC, %
Atlanta VA	Estados Unidos	970	1997-2001	31
Johns Hopkins Hospital	Estados Unidos	1.775	1995-2001	44
EuroSIDA	Europa	5.957	1994-2004	33
ICONA	Italia	1.255	1997-2000	46
GESIDA	España	2.820	2002	63*
Andalucía	España	4.524	1997-2004	59

*El 54% si sólo se considera a pacientes con infección por VHC activa (anti-VHC+/PCR/VHC+)².

Lectura rápida



La OMS estima una prevalencia mundial de 170 millones de personas infectadas por VHC y 40 millones infectadas por el VIH. La coinfección VIH/VHC se da en aproximadamente 10 millones.

La introducción del TARGA ha supuesto una mejora espectacular en la esperanza de vida del paciente infectado por el VIH, y enfermedades como la hepatitis C crónica han adquirido mayor relevancia y morbimortalidad al poder desarrollarse por el mayor tiempo de supervivencia del paciente.

La prevalencia de la coinfección VIH/VHC varía de unas áreas geográficas a otras, dependiendo del modo en que se haya extendido la epidemia del VIH en cada país.

En Europa, la coinfección VIH/VHC alcanza cifras del 65% en las cohortes estudiadas de países del sur y el este europeo y mucho menores, de alrededor del 25%, en países del centro y el norte de Europa.

En países desarrollados, la inyección de drogas ha sido el factor de riesgo dominante en la coinfección VIH/VHC en los últimos 25 años, alcanzando en este colectivo una prevalencia de hasta el 97%. Al contrario, en África o en la India, donde la principal vía de contacto es la heterosexual, la prevalencia de la coinfección está por debajo del 5%.

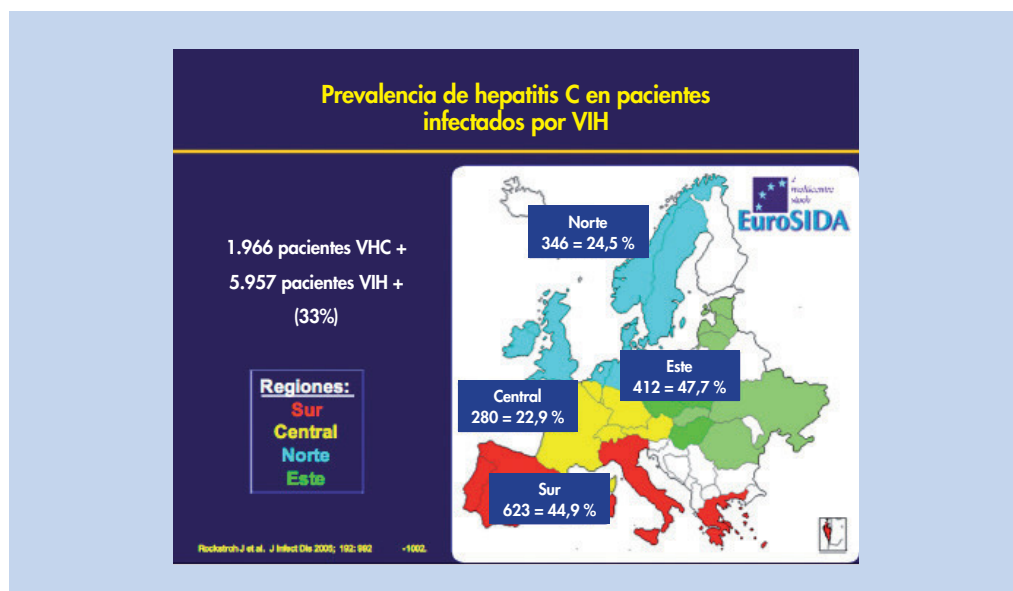


Figura 1. Prevalencia de la infección por VHC en pacientes con VIH en Europa.

tuania y Ucrania) y mucho menores, alrededor del 25%, en los países del centro y el norte de Europa (Francia, Reino Unido, Dinamarca, Alemania)²⁻⁵. En la cohorte EUROSIDA⁵, una de las mayores series estudiadas, se describe que un 92% de los pacientes UDVP presentan anticuerpos contra VHC frente a un 8% de los homosexuales (fig. 1). Además, un subestudio virológico reciente⁶ apunta que la distribución de los genotipos varía según los grupos de riesgo y distribución geográfica. Mientras el genotipo 1 predomina en todas las regiones (un 40-60%), el genotipo 3 es más frecuente en Europa del este (prevalencia global de un 20-40%) y el genotipo 2 es poco frecuente en general (1-5%) y se ve sobre todo en países del norte y el centro de Europa. El genotipo 4 predomina en países del norte de África. En Europa se encuentra en un 5-15%, y es más frecuente en países del sur de Europa, donde llega hasta el 20% (fig. 2).

En países desarrollados, la inyección de drogas ha sido el factor de riesgo dominante en la coinfección VIH/VHC en los últimos 25 años, y la prevalencia de la infección por virus C entre los UDVP infectados por el VIH oscila entre el 50 y el 97%. Aunque a menor escala en cuanto a la epidemia global, la coinfección por VHC en pacientes hemofílicos con VIH alcanza prevalencia similar a la de los UDVP. Al contrario, en África o la India, donde la principal vía de contacto es la heterosexual, la prevalencia de la coinfección está por debajo del 5%.

Por lo tanto, la epidemia de hepatitis C en coinfectados por el VIH se puede definir como una infección de alta incidencia y prevalencia, frecuentemente estable desde el punto de vista hepático, y asociada al antecedente de adicción

a drogas por vía parenteral o transfusión con sangre o hemoderivados.

La transmisión maternofetal del VHC es baja (< 4-6%), pero aumenta hasta un 8-20% en mujeres VIH positivas⁸. La carga viral de VHC está directamente relacionada con la transmisión, mientras que el TARGA parece disminuir el riesgo hasta niveles similares a los de pacientes VIH negativos. Mientras que la cesárea no parece disminuir la transmisión, sí se debe evitar la lactancia materna, pues se relaciona con la transmisión de ambos virus⁹.

Modificaciones de la epidemia del VHC en infectados por el VIH

En primer lugar, ha disminuido la incidencia de nuevos diagnósticos de coinfección. Ello se debe a diferentes factores: el control actual de sangre y hemoderivados, que garantiza que no se transmitan el virus de hepatitis y el VIH; el consumo de drogas por vía intravenosa ha descendido considerablemente debido a las campañas de información y programas de facilitación de material de la inyección, al menos en países desarrollados, y por último, el modo de transmisión de la infección por VIH en los países occidentales está cambiando claramente hacia un predominio de la vía heterosexual¹⁰⁻¹³. No obstante, algunos hechos demuestran que la disminución de la incidencia pudiera ser menor de la esperada y que hay nuevos aspectos de la coinfección por VHC y VIH a los que los clínicos debemos prestar atención. La infección por

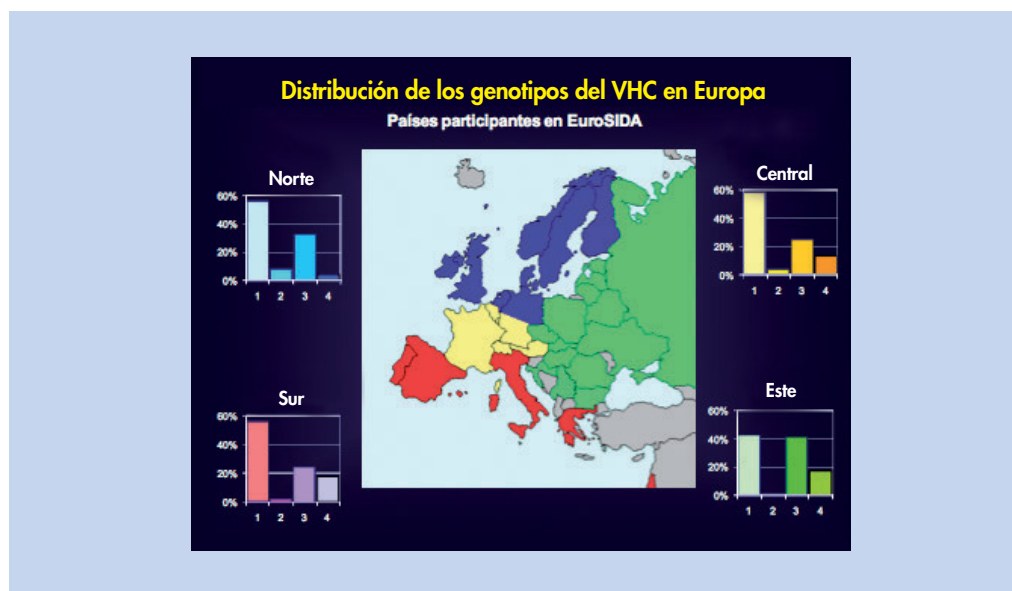


Figura 2. Distribución de los genotipos del VHC en pacientes VIH positivos en Europa.

VHC en usuarios de drogas por vía no parenteral es superior a la de la población general, tal como pone de manifiesto un estudio reciente de Macias et al¹², y está relacionado con el consumo intranasal de cocaína, presencia de tatuajes y una mayor edad de los usuarios a estos hábitos. Por otra parte, la otra vía común de transmisión de infección VIH/VHC es la vía sexual, y ya es conocido que el mayor riesgo de transmisión de la infección del VHC por esta vía se da cuando el paciente es VIH positivo¹³. En los últimos 8 años se han descrito pequeñas epidemias de brotes de hepatitis agudas por VHC entre homosexuales VIH positivos de diferentes países europeos, como en Francia, Alemania, Inglaterra y Países Bajos¹⁴⁻¹⁶. Los análisis filogenéticos demostraron la transmisión de la misma cepa viral en cada región. La mayoría de estos pacientes mantenían prácticas sexuales de alto riesgo de transmisión, tal como no protegerse en coito anal y diferentes actividades traumáticas de la mucosa (sexo en grupos, utilización de instrumentos de diverso tipo, etc.).

En segundo lugar, la prevalencia de coinfección por VHC en pacientes infectados por el VIH tenderá a reducirse en los próximos años en países como España, no sólo por una disminución de la incidencia, sino también por el hecho de que muchos pacientes están siendo tratados con tasas de respuestas viral sostenida de un 30-40% en cohortes con "práctica clínica habitual"¹⁷. En estos pacientes se produce la supresión de la infección por VHC y, por lo tanto, no deberemos considerarlos coinfectados. Además, la supresión de la infección por VHC en estos pacientes previene el desarrollo de complicaciones y muerte de causa hepática¹⁸.

Sin embargo, el tratamiento contra el VHC no es aplicable en muchos casos o fracasa por intolerancia o ineficacia en muchos otros. Por lo tanto, muchos pacientes coinfectados terminarán desarrollando complicaciones propias de la hepatopatía avanzada. Es difícil estimar la prevalencia de cirrosis en los coinfectados, pero probablemente se sitúe actualmente en cifras entre el 15 y el 25% si excluimos a aquellos sin replicación activa del VHC (aclaramiento espontáneo o con tratamiento). Desde el punto de vista clínico, la epidemia de la coinfección cambiará desde una situación de pacientes relativamente estables a otra de elevada prevalencia de cirrosis e incremento en incidencia de morbilidad de causa hepática para la que debemos estar preparados con respuestas como el trasplante hepático en los casos indicados. Esta transición puede estar atenuada en países como España, con fácil acceso al TARGA. El control de la replicación por el VIH puede minimizar la velocidad de progresión a cirrosis en los coinfectados que todavía no lo han hecho, pero probablemente no evite su desarrollo al aumentar la supervivencia de estos.

En conclusión, actualmente asistimos en nuestros hospitales a un número importante de pacientes con complicaciones de su enfermedad hepática terminal debido a la coinfección VIH/VHC. Aun con menores incidencia y prevalencia de coinfectados en nuestras cohortes de pacientes con infección por el VIH, este panorama no cambiará, e incluso puede aumentar, en los próximos años ya que, por la propia evolución natural de la infección por el VHC, corresponde en esta y la próxima década asistir a las complicaciones de una infección adquirida

Lectura rápida



La incidencia de los nuevos diagnósticos de coinfección VIH/VHC está disminuyendo por: mejor control de la sangre y derivados por la utilización de técnicas de cribado más sensibles y específicas en los bancos de sangre, descenso en el consumo de drogas por vía parenteral y cambio en el modo de transmisión del VIH en países occidentales, que es actualmente de predominio por vía sexual.

El consumo de cocaína por vía nasal y la utilización de tatuajes en las poblaciones que practican el consumo de drogas siguen siendo factores de riesgo de infección por el VIH/VHC.

La transmisión del VHC por vía sexual se incrementa en la población homosexual. La mayoría de los pacientes infectados por esta vía mantenían prácticas sexuales de alto riesgo de transmisión.

El tratamiento actual contra el VHC en pacientes infectados por el VIH presenta unas tasas de respuesta viral sostenida de un 30-40%. Este hecho supone un descenso de coinfecciones y previene el desarrollo de complicaciones propias de la hepatopatía avanzada.

El control de la replicación del VIH puede minimizar la velocidad de progresión a cirrosis en los pacientes coinfectados, pero probablemente no evite su desarrollo.



Bibliografía recomendada

Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. Recent epidemic of acute HCV in HIV+ men who have sex with men linked to high risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007;21:983-91.

La vía sexual es una manera menos eficiente de transmisión del VHC, aunque en los pacientes VIH+ este riesgo se incrementa.

Conte D, Franquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic HCV infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15.250 pregnant women. *Hepatology*. 2003;31:751-5.

La transmisión maternofetal del VHC es baja, pero aumenta hasta un 8-20% en mujeres VIH positivas. Mientras que la cesárea no parece disminuir la transmisión, sí se debe evitar la lactancia materna, pues se relaciona con la transmisión de ambos virus.

Pérez-Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1467-70.

La prevalencia del consumo de drogas por vía parenteral ha disminuido considerablemente en los últimos años en España como factor de riesgo de infección por el VIH. También se ha observado paralelamente un descenso de la infección por el VHC en los pacientes infectados por VIH.

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in HIV/HCV-co-infected patients. *Hepatology*. 2009;50:407-13.

El tratamiento con peginterferón + ribavirina reduce las complicaciones y la mortalidad de causa hepática, siempre que se haya alcanzado una respuesta viral sostenida.

hace ya más de 20 años. La disminución actual en la incidencia de nuevas coinfecciones VIH/VHC no se traducirá previsiblemente en una disminución significativa de la morbimortalidad de causa hepática hasta pasados los próximos 20 años. Nuestra mayor esperanza para que esto no sea así radica en el desarrollo de nuevos tratamientos contra el VHC con mayor eficacia y mejor tolerancia que permitan, al igual que ha ocurrido con la infección por el VIH, modificar la historia natural de la hepatopatía en los miles de pacientes coinfectados en la actualidad.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Martín-Carbonero L, Soriano V, Valencia M, García-Samaniego J, López M, González-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17:1467-71.
2. ● González-García J, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de la coinfección por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. *Estudio Gesida 29/02-Fipse 12185/01. Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:340-8.
3. Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl:S49-55.
4. ● Roca B, Suárez I, González J, Garrido M, De la Fuente B, Teira R, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *Cohorte VACH 2002. J Infect Dis*. 2003;47:117-24.

5. ●● Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005;192:992-1002.
6. ●● Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, et al. Spontaneous viral clearance, viral load and genotype distribution of HCV in Europe. *J Infect Dis*. 2008;198:1337-44.
7. Modi A, Feld J. Viral hepatitis and HIV in Africa. *AIDS Rev*. 2007;9:25-39.
8. Yeung L, King S, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of HCV. *Hepatology*. 2001;34:223-9.
9. Conte D, Franquelli M, Prati D. Prevalence and clinical course of chronic HCV infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15.250 pregnant women. *Hepatology*. 2003;31:751-5.
10. ●● UNAIDS. *AIDS Update: December 2007*. Geneva: UNAIDS/WHO; 2007.
11. Palacios R, Mata R, Aguilar I, Muñoz R, Ríos MJ, Vergara S, et al. High seroprevalence but low incidence of hepatitis C Virus infection in a Cohort of patients with sexually transmitted HIV in Andalusia, Spain. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*. 2009;8:100-5.
12. Macías J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira J, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among non-injecting drug users. Association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int*. 2008;28:781-6.
13. Briat A, Duloust E, Galimand J, Fontaine H, Chaix ML, Letur-Könirsch H, et al. HCV in the semen of men coinfecting with HIV-1: prevalence and origin. *AIDS*. 2005;19:1827-35.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Berenguer J, González J, López-Aldeguez J, Von Wichman MA, Quereda C, Quereda C, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin vs Peginterferon Alfa-2b plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:1256-63.
18. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, López-Aldeguez J, Von Wichman MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in HIV/HCV-co-infected patients. *Hepatology*. 2009;50:407-13.