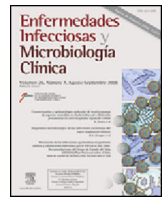




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Cambios en la prevalencia y distribución genotípica de la coinfección por el virus de la hepatitis C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana



Celia Cifuentes^a, María Mancebo-Hernández^a, Elisabet Pérez-Navarro^a, Eva Recio^a, Patricia Monje-Agudo^a, Adoración Valiente^{a,b} y Juan A. Pineda^{a,*}

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

^b Unidad Clínica Intercentros de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de diciembre de 2013

Aceptado el 23 de mayo de 2014

On-line el 12 de diciembre de 2014

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana

Adicción a drogas por vía parenteral

Virus de la hepatitis C

Genotipo del virus de la hepatitis C

Interferón

Ribavirina

Antivirales de acción directa

R E S U M E N

Introducción: La prevalencia de hepatitis C es menor en los nuevos casos de pacientes infectados por VIH en España. El uso creciente del tratamiento frente al VHC podría haber cambiado la distribución genotípica del VHC. El objetivo de este estudio fue analizar los cambios en la prevalencia de la coinfección por VHC y en la distribución genotípica del VHC en pacientes infectados por VIH.

Métodos: Estudio de prevalencia seriada. Se incluyeron todos los pacientes infectados por VIH que acudieron a las consultas de un hospital de Andalucía entre septiembre de 2008 y febrero de 2009 (primer periodo) y entre enero y junio de 2013 (segundo periodo).

Resultados: Se incluyeron 520 y 651 pacientes en el primer y segundo periodos, respectivamente. El factor de riesgo de infección por VHC en el primer y segundo periodo fue: UDVP 319 (61%) vs. 348 (53%); contacto heterosexual, 111 (21%) vs. 135 (21%); homosexual, 76 (15%) vs. 114 (22%) ($p=0,006$). La prevalencia de anti-VHC por periodos fue del 69% vs. el 58% ($p<0,001$), y la de ARN-VHC detectable fue 49% vs. 37% ($p<0,001$). En ambos periodos, la distribución genotípica fue: 1, 137 (60%) vs. 138 (59%); 3, 45 (20%) vs. 42 (18%); 4, 42 (18%) vs. 47 (20%) ($p=0,881$).

Conclusiones: La prevalencia de infección por el VHC ha disminuido en los pacientes infectados por VIH en nuestro medio, incluyendo tanto la exposición al virus como la infección activa, en los últimos 5 años. Sin embargo, la distribución de los genotipos del VHC no ha cambiado.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Prevalence and genotype distribution changes in hepatitis C virus co-infection among human immunodeficiency virus-infected patients

A B S T R A C T

Background: The prevalence of hepatitis C is decreasing among new diagnoses of HIV/HCV coinfection in Spain. The increasing use of the HCV treatment could have changed the HCV genotype distribution. The aim of this study is to analyze changes in the prevalence of HCV coinfection and in HCV genotype distribution among HIV-infected patients.

Methods: A serial cross-sectional study was conducted that included all HIV-infected patients who attended the Outpatient Clinic of a hospital in Andalusia, between September 2008 and February 2009 (first period), and between January 2013 and June 2013 (second period).

Keywords:

Human immunodeficiency virus

Injecting drug use

Hepatitis C virus

Hepatitis C virus genotype

Interferon

Ribavirin

Direct-acting antiviral agents

* Autor para correspondencia.

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

Results: A total of 520 and 651 patients were included in the first and second period, respectively. The risk factors of HCV infection in the first vs. second period were: IDU, 319 (61%) vs. 348 (53%); heterosexual contact, 111 (21%) vs. 135 (21%); homosexual men, 76 (15%) vs. 114 (22%) ($P=.006$). The prevalence of HCV antibody per period was: 358 (69%) vs. 380 (58%) ($P<.001$), and for the HCV-RNA was 255 (49%) vs. 240 (37%) ($P<.001$). In both periods, the HCV genotype distribution was: 1, 137 (60%) vs. 138 (59%); 3, 45 (20%) vs. 42 (18%); 4, 42 (18%) vs. 47 (20%) ($P=.881$).

Conclusions: The prevalence of HCV infection in HIV-infected patients has decreased in our area, including overall exposure to HCV virus and active infection during the last 5 years. However, the HCV genotype distribution has not changed.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema muy frecuente y relevante en los enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. En España, en los últimos años se han producido cambios muy importantes en la vía de transmisión de la infección por VIH. Efectivamente, mientras que en la década de los noventa la vía de transmisión más frecuente del VIH era la drogadicción parenteral, en la última década esta ha sido sobrepasada por el contacto sexual². Como consecuencia de ello, la proporción de casos de coinfección por VHC ha caído de forma espectacular en los nuevos pacientes diagnosticados de infección por VIH³. Por otra parte, en algunas ciudades españolas se han observado pequeñas epidemias de hepatitis C aguda en pacientes homosexuales infectados por VIH^{4,5}, similares a las comunicadas en otros núcleos urbanos del mundo desarrollado⁶.

Finalmente, en los últimos años se han producido notables avances en el tratamiento de la hepatitis C del paciente coinfectado, tanto en lo referente a la farmacogenómica como a los fármacos disponibles, debido a la llegada al mercado de los antivirales de acción directa. Todas estas circunstancias pueden estar cambiando la prevalencia de pacientes infectados por VIH que presentan coinfección por VHC y la proporción de genotipos que causan actualmente la hepatitis C en nuestro medio. Por ello, el objetivo de este estudio fue analizar los cambios en los últimos años en la prevalencia y la distribución genotípica de la coinfección por VHC en enfermos portadores del VIH atendidos en un hospital del sur de España.

Métodos

Este es un estudio de prevalencia seriada en el que se incluyeron la totalidad de los pacientes con infección por VIH atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas de un hospital universitario que cubre el área sur de la provincia de Sevilla. Se realizó un corte transversal en 2 periodos de tiempo: primero, entre el 1 de septiembre de 2008 y el 28 de febrero de 2009, y segundo, entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de junio de 2013. Si un paciente acudió al centro en más de una visita durante este intervalo de tiempo, solo se consideró la primera de ellas. En cada visita se realizó una evaluación clínica y un cuestionario epidemiológico estructurado.

Las variables primarias del estudio fueron la prevalencia de anticuerpos anti-VHC y de ARN-VHC en suero en cada periodo. La distribución de genotipos del VHC fue la variable secundaria por periodo. Para analizar las relaciones entre las variables cualitativas, se aplicaron las pruebas de chi cuadrado (χ^2) y de Fisher, según procediera. La comparación de variables continuas se efectuó por medio de la prueba de la *t* de Student. El análisis estadístico descriptivo e inferencial se realizó usando el paquete estadístico SPSS 20.0 (IBM Corporation, Somers, NY, EE. UU.).

Este estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Valme (Sevilla).

Resultados

Un total de 520 y 651 pacientes infectados por VIH se incluyeron en el primer y segundo periodo de este estudio, respectivamente. Las características de estos individuos fueron similares en los 2 periodos de estudio, excepto por la vía de transmisión predominante (tabla 1).

Tanto la prevalencia de anti-VHC positivo y como la de ARN-VHC plasmático detectable descendieron significativamente en el segundo periodo (fig. 1). Entre los sujetos anti-VHC positivos, la prevalencia de ARN-VHC plasmático detectable fue de 255 (71%) en el primer periodo y de 240 (63%) en el segundo periodo ($p=0,002$). Ciento trece (32%) pacientes en el primer periodo y 162 (43%) en el segundo periodo recibieron tratamiento frente al VHC antes de la visita correspondiente a los periodos de estudio ($p=0,001$). Cuarenta y nueve pacientes fueron tratados entre los 2 periodos. De ellos, 31 (63%) pacientes recibieron tratamiento frente al VHC con antivirales directos.

Tabla 1
Características de la población

Característica	Periodo		p
	Septiembre 2008-febrero 2009 (n=520)	Enero 2013-junio 2013 (n=651)	
Edad ^a , años	44 (39-47)	46 (42-51)	0,235
Varones, n (%)	414 (80)	529 (81)	0,480
Raza caucásica, n (%)	506 (97)	641 (98)	0,213
Factor de riesgo para la infección por VIH, n (%)			0,006
UDVP	319 (61)	348 (53)	
Homosexual	76 (15)	114 (22)	
Heterosexual	111 (21)	135 (21)	
Otros	14 (3)	24 (4)	

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Mediana (primer cuartil-tercer cuartil).

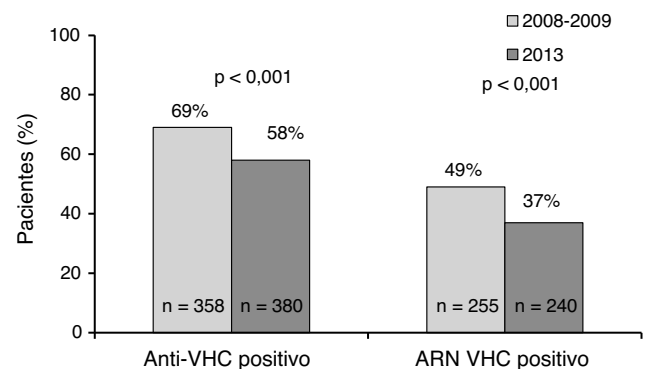


Figura 1. Cambios en la prevalencia de la coinfección por VIH/VHC y del ARN-VHC plasmático detectable en ambos periodos de estudio.

Entre los individuos con anticuerpos anti-VHC, 305 (85%) eran usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) en el primer periodo en comparación con 340 (89%) en el segundo periodo ($p=0,223$). De los pacientes con infección activa —es decir, los sujetos con anti-VHC positivo y ARN-VHC plasmático detectable—, 244 (85%) fueron UDVP en el primer periodo frente a 220 (92%) en el segundo periodo ($p=0,132$).

En ambos periodos, la distribución de genotipos del VHC fue: 1, 137 (60%) vs. 138 (59%); 3, 45 (20%) vs. 42 (18%); 4, 42 (18%) vs. 47 (20%) ($p=0,881$). La frecuencia de subtipos del genotipo 1 entre periodos fue: 1a, 57 (42%) vs. 73 (53%); 1b, 59 (43%) vs. 55 (40%); mezcla de 1a y 1b, 7 (5%) vs. 4 (3%); no subtipables, 14 (10%) vs. 6 (4%) ($p=0,617$).

Discusión

Tanto la prevalencia de anticuerpos anti-VHC como la de ARN-VHC en plasma han disminuido en los últimos 5 años en nuestra cohorte de pacientes infectados por VIH. Sin embargo, no se han producido cambios en la distribución de los genotipos del VHC ni en la frecuencia de los distintos factores de riesgo para la adquisición de la misma entre los individuos con anti-VHC positivo.

Observamos una disminución en la frecuencia de pacientes con exposición previa al VHC entre los 2 periodos de estudio. Este hecho se explica por la reducción de los nuevos casos de coinfección por VIH/VHC que está ocurriendo en España³. Los cambios en los hábitos de uso de drogas han sido la causa de esta disminución de la incidencia de diagnósticos nuevos de coinfección por VIH/VHC. Por otro lado, hemos constatado también la reducción de la prevalencia de infecciones activas, que es atribuible al incremento en la frecuencia de tratamientos frente al VHC prescritos antes del segundo periodo de estudio.

En este estudio no encontramos cambios significativos en la distribución de genotipos del VHC entre los periodos estudiados en nuestro medio⁷. Este resultado es relativamente inesperado, pues el tratamiento de la hepatitis C hasta muy recientemente era la biterapia con interferón pegilado y ribavirina (peg-IFN/RBV), que es considerablemente menos efectivo para el tratamiento de los genotipos 1 y 4 que frente a los genotipos 3⁸. Por ello, hubiera sido lógico encontrar un incremento de genotipos más difíciles de curar en el segundo periodo, como observaron Medrano et al.⁹. Nuestros resultados señalan la necesidad de reevaluaciones de la frecuencia relativa de genotipos del VHC entre los portadores del VIH.

En nuestro estudio no encontramos cambios en la frecuencia de la vía de adquisición del VHC entre los sujetos coinfectados, considerando la exposición previa o las infecciones activas. En el área sanitaria atendida por nuestro centro hemos observado un número muy bajo de infecciones agudas por VHC en varones homosexuales (observación personal). En otros lugares de España, sin embargo, la incidencia de infecciones agudas por VHC en pacientes infectados por VIH en los últimos años tiende a aumentar¹⁰.

La limitación más importante de este estudio es el relativamente corto periodo de tiempo que cubre. Este hecho podría explicar la ausencia de cambios significativos en la distribución por genotipos del VHC. Igualmente, la similar frecuencia relativa de grupos de riesgo entre los sujetos coinfectados por VIH/VHC en los 2 periodos estudiados puede deberse a que no haya dado tiempo a que se

disminuya la proporción de UDVP y aumente la de varones homosexuales.

Conflicto de intereses

Juan A. Pineda ha efectuado labores de consultoría para GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Abbott Pharmaceuticals, Gilead, Merck Sharp & Dome, Schering-Plough, Janssen Cilag y Boehringer Ingelheim. Ha recibido ayudas para investigación de GlaxoSmithKline, Roche, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough, Abbott Pharmaceuticals y Boehringer Ingelheim y compensación económica por conferencias de GlaxoSmithKline, Roche, Abbott Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck Sharp & Dome, Janssen Cilag, Boehringer Ingelheim y Schering-Plough. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto RD12/0017/00XX, integrado en el Plan Nacional de I+D+i y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). C.C. es beneficiaria de un contrato de Técnico Superior de Apoyo a la Investigación en Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación de España. Referencia: PTA 2011-5503-I. J.M.S. ha recibido una ayuda de recursos humanos del Servicio Andaluz de Salud de la Junta de Andalucía Referencia B-0037. E.P.N. es beneficiaria de un contrato de Personal Técnico de Apoyo. Ministerio de Economía y Competitividad. Referencia: PTA 2012-6867-I. J.A.P. es receptor de una Ayuda a la intensificación de la actividad investigadora. Instituto de Salud Carlos III. Expediente: Programa-I3SNS.

Bibliografía

1. Soriano V, Martín-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. Human immunodeficiency virus infection and viral hepatitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:691–701.
2. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczak D, Rubio R, et al. Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): Rationale, organization and initial results. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:23–31.
3. Pérez Cachafeiro S, del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lletí M, Gutiérrez F, Moreno A, 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.
4. Laguno M, Martínez-Rebollar M, Pérez I, Costa J, Larrousse M, Calvo M, et al. Low rate of sustained virological response in an outbreak of acute hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28:1294–300.
5. 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.
6. Wandeler G, Sponer T, Bregenzner 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.
7. 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.
8. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:340–8.
9. Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejón A, Labarga P, Tuma P, et al. Hepatitis C virus (HCV) treatment uptake and changes in the prevalence of HCV genotypes in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat.* 2011;18:325–30.
10. 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.