

Epidemiología de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Estudio de 767 pacientes infectados por el VIH

Manuel Rubio Caballero^a, Carmen Rubio Rivas^a, Antonio Nogués Biau^b y Antón Manonelles Fernández^b

^aServicio de Medicina Interna.

^bSección de Microbiología.

Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Estudiar los datos epidemiológicos relacionados con la hepatitis crónica por el virus C (VHC) en pacientes coinfecionados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

PACIENTES Y MÉTODO: Se incluyeron 767 pacientes infectados por el VIH seguidos en la Unidad VIH/Sida del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. En todos ellos se realizó una historia clínica completa, que incluía el sexo, la vía de contagio y el año del comienzo de la drogadicción por vía parenteral (en su caso). Además, se realizaron análisis que incluían la determinación de los anticuerpos del virus de la hepatitis C (AcVHC), la carga viral y el genotipo VHC, la alaninaminotransferasa (ALT), los linfocitos CD4+ y la carga viral del VIH. Se estableció el estadio de la infección por el VIH.

RESULTADOS: Un total de 546 pacientes (71,18%) presentaron AcVHC, de los que 499 (91,39%) eran usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Entre los pacientes con AcVHC, 61 (11,17%) tenían una carga viral inferior a 600 U/ml y ALT normal, por lo que se consideró que habían aclaramiento espontáneamente el virus. El genotipo del VHC más frecuente fue el 1 (52,57%), seguido por el 3 (25,56%) y el 4 (18,76%). Dentro del genotipo 1, el subtipo 1a era el más representado (65,49%). La variación de los genotipos según el año de contagio pone de manifiesto un incremento progresivo del genotipo 1 y un descenso, también progresivo, del genotipo 3. La distribución de los pacientes es regular en los 3 estadios clínicos de la infección por el VIH.

CONCLUSIONES: La mayoría de los pacientes infectados por el VIH, especialmente los UDVP, han sido infectados por el VHC. El genotipo más frecuente es el 1, y el subtipo 1a es el más habitual.

Palabras clave: Sida. Hepatitis C.

Epidemiology of chronic hepatitis C virus in patients infected by human immunodeficiency virus. Study of 767 patients

BACKGROUND AND OBJECTIVE: To study the epidemiological aspects of hepatitis C virus (HCV) infection in patients co-infected by human immunodeficiency virus (HIV).

PATIENTS AND METHOD: This study was carried out in 767 HIV infected patients who were followed-up at the HIV/AIDS Unit of the Internal Medicine Department of the Arnau de Vilanova University Hospital of Lleida (Spain). In addition to clinical records and information about the probable contagion route, gender and starting year of intravenous drug use, patients were analyzed for the presence of hepatitis C antibodies, viral load and HCV genotype, alanine aminotransferase concentration, CD4+ lymphocytes and viral load of HIV. The stage of HIV infection was also recorded.

RESULTS: 546 patients (71,18%) had antibodies to HCV, and 499 of them (91,39%) were intravenous drugs users. Of the HCV+ patients, 61 (11,17%) seemed to have cleared the virus spontaneously. Commonest HCV genotype was 1 (52,57%), followed by 3 (25,56%) and 4 (18,76%). In patients with genotype 1, subtype 1a was the more frequent (65,49%). The variation of the genotypes according to the year of contagion showed a progressive increase of genotype 1 and a progressive decrease of genotype 3. The distribution of patients in the different clinics stages of HIV infection was homogeneous.

CONCLUSIONS: In our health care area, most HIV+ patients, especially the intravenous drug users, are co-infected with HCV. Commonest genotype was 1 and commonest subtypes was 1a.

Key words: AIDS. Hepatitis C.

Se dispone de una información abundante y creciente sobre la epidemiología de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes monoinfectados, pero ésta es menor en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El hecho de compartir la misma vía de transmisión (intravenosa) conlleva que frecuentemente los pacientes presenten las dos infecciones, sobre todo los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). La mayoría de las personas que desarrollan una hepatitis C aguda lo hace de forma inconsciente, por lo que es difícil conocer la antigüedad de la infección, aunque en los UDVP se puede aceptar que el contagio se realizó durante el primer año de la adicción.

El paso de hepatitis aguda a crónica se define como la persistencia de un valor elevado de alaninaminotransferasa (ALT) durante 6 meses, o mejor, por la persistencia del VHC (carga viral) durante el mismo período.

Algunos pacientes pueden aclarar el virus, pero esto fracasa en el 54-86% de los casos de hepatitis aguda¹. Parece ser que la capacidad para aclarar el virus es menor en los pacientes infectados por el VIH, especialmente en los que presentan cifras más bajas de linfocitos CD4+, que en los no infectados².

La prevalencia del VHC es distinta en los diversos colectivos y depende de la vía de contagio y de otros factores. En los individuos no infectados por el VIH se sitúa entre el 3 y el 4%³. En el colectivo infectado por el VIH depende del porcentaje de UDVP, ya que éstos presentan una prevalencia superior al 90%.

A pesar de la discordancia entre los estudios publicados, podemos admitir que la transmisión por vía sexual es posible, y la prevalencia se sitúa alrededor del 6%⁴. La vía de transmisión más frecuente es la intravenosa y, desde que en 1990 se introdujeron los tests diagnósticos, ha quedado reducida a los UDVP, que se infectan al comienzo de esta práctica⁵.

La transmisión vertical, de madre a hijo, es posible y se ha establecido alrededor del 5%, que es algo mayor en los casos de coinfeción por el VIH⁶.

Puede haber otras formas de transmisión pero, en general, su incidencia sería tan baja que los casos comunicados no pasan de ser simples anécdotadas, al menos desde el punto de vista epidemiológico.

La coinfeción VHC-VIH es muy frecuente y su prevalencia depende del colectivo analizado. Así, en una publicación de EuroSIDA⁷, de 3.048 pacientes infectados por el VIH, el 38% presentaba anti-VHC, pero en los casos de UDVP la prevalencia superaba el 75%. Además, la coinfeción tiene una importancia añadida, esto es, los pacientes infectados por el VIH tienen un curso más rápido de la hepatitis C que los no infectados⁸.

La posibilidad de analizar el genotipo del VHC ha abierto un nuevo campo a la investigación. Hoy sabemos que en Europa occidental el genotipo predominante es el 1, seguido por el 3, el 4 y el 2; el 5 y el 6 son prácticamente inexistentes⁹. Además, la distribución de los distintos genotipos es diferente en los pacientes infectados por el VIH que en la población general¹⁰.

En los casos de coinfeción VIH/VHC, parece evidente que ambas infecciones influyen negativamente entre sí. Así, los pacientes infectados por el VIH tienen una progresión más rápida hacia estadios avanzados de la hepatopatía, probablemente por la inmunodeficiencia y quizás también por el tratamiento antirretroviral. No está tan claro que la infección por el VIH evolucione peor en los pacientes infectados por el VHC que en los no infectados.

Pacientes y método

Se estudian 767 pacientes infectados por el VIH visitados en la unidad VIH/Sida desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2003. A todos ellos se les ha realizado un estudio clínico-analítico que incluía las siguientes determinaciones: vía de probable contagio, sexo, anticuerpos frente al VHC (AcVHC), genotipo del VHC, carga viral del VHC, linfocitos CD4+, carga viral del VIH, estadio de la infección por el VIH y ALT.

Correspondencia: Dr. M. Rubio.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Avda. Alcalde Rovira Roure, 80. 25198 Lleida. España.
Correo electrónico: mrubio@arnau.scs.es

Recibido el 25-10-2004; aceptado para su publicación el 23-2-2005.

Los anticuerpos VHC se determinaron por enzimoinmunoanálisis de segunda generación y se confirmaron por inmunoblot. El genotipo VHC se realizó por una prueba de hibridación inversa de los amplificados obtenidos por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) (Inno-Lipa HCV II, Innogenetics, Bélgica). La carga viral del VHC se determinó por PCR (Amplicor, Roche) y la carga viral del VIH por PCR (Amplicor, Roche).

En los casos de AcVHC positivos y carga viral indetectable (límite de detección, 600 U/ml), se practicó una segunda determinación a los 6 meses, y si ésta volvió a ser indetectable y las transaminasas fueron normales en las dos fechas, se consideró que había habido una infección aguda pero que el virus había sido aclarado espontáneamente.

Los pacientes con AcVHC negativos y ALT normal se consideraron no infectados por el VHC. En ellos no se determinó el genotipo ni la carga viral. Si el valor de ALT estaba elevado, se realizó una PCR-VHC, considerando al paciente definitivamente como no infectado por el VHC si aquella era negativa.

Resultados

En la tabla 1 se resumen las características generales de los pacientes estudiados. La mayoría eran varones (73,4%) y UDVP (66,1%). El 71,18% (546) tenía AcVHC, de los que el 91,39% (499) eran UDVP. Un total de 61 pacientes (11,17%) habían aclarado el virus de su sangre, lo que se manifiesta por una PCR-VHC repetidamente negativa y unas transaminasas normales. En 221 pacientes (28,81%) no se encontraron AcVHC, por lo que podemos considerarlos, con bastante aproximación, como no infectados; la mayoría de ellos ($n = 211$ [95,47%]) se habían contagiado el VIH por vía sexual.

En 477 pacientes se pudo determinar el genotipo VHC: 1 en el 52,57%, 2 en el 1,44%, 3 en el 25,56% y 4 en el 18,76%. En 8 pacientes la carga viral fue demasiado baja para permitir la genotipificación. No hubo ningún paciente con AcVHC negativo y ARN-VHC positivo.

En un intento de observar la variación de la aparición de los diferentes genotipos con el paso del tiempo, agrupamos a los pacientes UDVP en 5 etapas, según la fecha probable de contagio: hasta 1975, 1976-1980, 1981-1985, 1986-1990 y posterior a 1990. En la figura 1 se muestran los datos de los genotipos. Como se aprecia, la mayor incidencia del genotipo 1 se incrementa con el tiempo, mientras que el genotipo 3 disminuye y el 4 aumenta.

La carga viral media (desviación estándar) del VHC fue de 1.683.956 (6.613.993) U/ml de media, con unos valores límite de 600 y 7.900.000 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2.271.989-1.095.927).

Respecto a la infección por el VIH, 162 pacientes estaban en estadio A, 206 en el B y 117 en el C. Los linfocitos CD4+ eran de 463/ml de media, con unos límites de 7 y 1.660. La carga viral media del VIH fue de 39.306 (192.203) copias/ml, con unos valores límite de < 50 y 3.400.000 (IC del 95%, 56.366-22.083).

La mayoría de los pacientes coinfectados tenían unas transaminasas elevadas.

Fig. 1. Evolución temporal de los genotipos del virus de la hepatitis C.

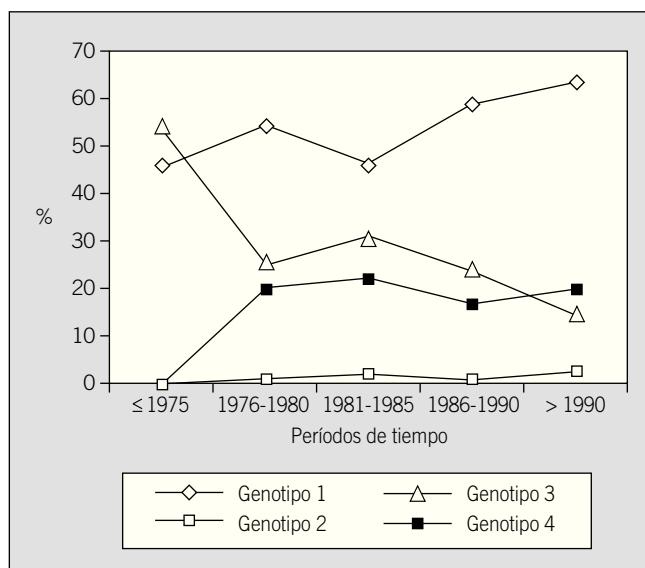


TABLA 1

Características generales de los pacientes

Sexo	
Varones	563 (73,40%)
Mujeres	204 (26,59%)
Grupo de riesgo	
UDVP	507 (66,10%)
Heterosexuales	214 (27,90%)
Homosexuales	38 (4,95%)
Otros	8 (1,04%)
Sin anticuerpos frente al VHC	
Total	221 (28,81%)
UDVP	8 (3,61%)
Heterosexual	176 (79,63%)
Homosexual	34 (15,38%)
Otros	3 (1,35%)
Con anticuerpos frente al VHC	
Total	546 (71,18%)
UDVP	499 (91,39%)
Heterosexual	37 (6,77%)
Homosexual	5 (0,91%)
Otros	5 (0,91%)
ARN-	61 (11,17%)
ARN+	485 (88,82%)
Genotipos	
1	255 (52,57%)
1a	167
1b	78
1a1b	10
2	7 (1,44%)
3	124 (25,56%)
4	91 (18,76%)
Indeterminado	8 (1,64%)
Carga viral del VHC	
Media (U/ml)	1.683.956
Extremos	1.000-7.900.000
Linfocitos CD4	
Media (extremos)	464 (7-1660)
Carga viral del VIH	
Media (copias/ml)	39.224
Extremos	< 50-3.400.000
Estadio de la infección por el VIH (pacientes ARN-VHC+)	
A	162 (33,40%)
B	206 (42,47%)
C	117 (24,12%)
ALT (U/ml)	92 (10-789)

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ALT: alanilaminotransferasa.

Discusión

Presentamos un estudio sistematizado, llevado a cabo en todos los pacientes infectados por el VIH que acudieron a un hospital que atiende a más del 90% de los 380.000 habitantes de una región sanitaria durante un período determinado. En él apreciamos lo frecuente que es la coinfección por el VIH y el VHC en nuestro medio, en gran parte debido a que la mayoría de nuestros pacientes son UDVP. Como era de esperar, la coinfección se da igual en varones que en mujeres; el predominio de los primeros responde al mismo que presenta la población infectada por el VIH total.

Llama la atención que el 11% de los pacientes infectados por el VHC haya sido capaz de aclarar el virus espontáneamente. No obstante, esta cifra es inferior a la publicada para los monoinfectados por el VHC (alrededor de un 25%). Esta diferencia en la cronificación de la infección por el VHC podría deberse a la propia acción del VIH y a la situación del sistema inmunitario. En efecto, según nuestra valoración, la evolución de la hepatitis crónica está relacionada directamente con la referencia en la historia clínica de los pacientes de cifras bajas de linfocitos CD4+ y altas de carga viral del VIH.

La peor evolución de la hepatopatía en los pacientes coinfectados que en los monoinfectados parece fuera de duda, aunque su causa es tal vez multifactorial y aún no está suficientemente dilucidada. Respecto al genotipo del VHC, hemos confirmado lo ya publicado por otros autores y por nosotros mismos: que hay una diferencia notable con respecto a la población monoinfectada por el VHC (p. ej., mayor incidencia del genotipo 4) y la variación de la incidencia de los genotipos con el paso del tiempo. En los pacientes

monoinfectados por el VHC, el subtipo 1b es el más frecuente; en cambio, en los coinfectados (VIH-VHC) predomina el subtipo 1a, seguido del 3 y el 4. La explicación podría estar en la propagación de los subtipos 1a y 3 entre los UDVP en la década de los setenta, procedentes del norte de Europa y del sudeste asiático. Cabe destacar que, a partir de 1980, la incidencia del subtipo 3 desciende de forma notable. El subtipo 4 tiene especial relevancia, ya que es poco frecuente en los monoinfectados y en nuestra serie se sitúa alrededor del 20%, con una incidencia mantenida con los años. Su entrada y extensión en España parece ser posterior a los genotipos 1 y 3, probablemente con un origen distinto.

En resumen, en nuestro medio, la mayoría de los pacientes con infección por el VIH están coinfectados por VHC, y los UDVP superan el 90%. El genotipo 1 es

el más frecuente y, dentro de él, el subtipo 1a. La evolución temporal muestra un afianzamiento de la prevalencia del genotipo 1 y una disminución del 3.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A, Bowden S, Brown T, Crofts N. Assesment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971-1975. *Hepatology*. 2000;32:582-7.
2. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of Hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284:450-6.
3. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajacic N. 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: 831-7.
4. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Planas P, Domínguez A, Salleras M, et al. Importance of sexual transmission of hepatitis C virus in seropositive pregnant women. A case-control study. *J Med Virol*. 1997;52:164-7.
5. Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, Thomas DL, Nelson KE, Vlahov D. Prevalence and incidence of hepatitis C virus among young adult injection drug users. *J Acq Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;18 Suppl 1:S11-9.
6. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzoccolo G, Caccamo ML, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet*. 1995;345:289-90.
7. Stubbe L, Soriano V, Antunes F. Hepatitis C in the EuroSIDA Cohort of European HIV-infected patients: prevalence and prognostic value [Abstract 22261]. 12th World AIDS Conference. Gi-nebra, julio de 1998.
8. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Leal M, Lissen E. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. A multicenter study on 547 patients. *J Hepatol*. 1997;26:1-5.
9. McOmisch F, Yap PL, Dow BC, Follet EA, Seed C, Keller AJ, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol*. 1994;32:884-92.
10. Rubio M, Rubio C, Manonelles A. Genotipos del VHC en los pacientes VIH+. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:650-1.