

Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones 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

Juan Julián González-García^a, Beatriz Mahillo^b, Susana Hernández^c, Raquel Pacheco^c, Sergio Diz^d, Paz García^d, Herminia Esteban^b, José Ramón Arribas^a, Carmen Quereda^d, Rafael Rubio^e, Jesús Díez^f, Santiago Moreno^d, Juan José Vázquez-Rodríguez^c y Grupo de Trabajo GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01 (GT GESIDA 29/02)*

^aUnidad de Infección VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^bAgencia de Ensayos Clínicos de GESIDA/SEIMC. ^cServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^dUnidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^eUnidad de Infección VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ^fServicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN. Los objetivos del estudio son estimar la prevalencia de las coinfecciones por virus de la hepatitis en la población española infectada por el VIH y determinar el porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) y a trasplante hepático dentro de esta población.

MÉTODOS. Estudio transversal de dos poblaciones de pacientes infectados por el VIH realizado en el año 2002: 1.260 pacientes de la población de 39 centros de toda la geografía española (P1) y 1.560 pacientes de la de tres hospitales de tercer nivel de Madrid (P2).

RESULTADOS. La prevalencia sérica de virus de las hepatitis A (VHA), B (VHB) y HCC encontrada respectivamente en P1 y P2. IgG anti-VHA+: 74% y 78%. HBsAg+: 4,9 y 4,8%. HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs+: 39 y 39%. HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs-: 25 y 31%. HBsAg-, anti-HBc-, anti-HBs+: 7 y 8%. HBsAg-, anti-HBc-, anti-HBs-: 22 y 16%.

Anti-VHC+: 61 y 65%. Entre estos 88,8 y 84,6% tenían una PCR VHC+. Coinfección múltiple por virus de la hepatitis 3,2 y 2,8% y de estos, 70 y 78% con coinfección por el VHB, el VHC y el VHD. Cirrosis hepática el 5,8 y 9,6% de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, con indicación de considerar trasplante hepático aproximadamente en uno de cada seis. El 43 y 37% de los coinfectados por el VHC eran buenos candidatos a tratamiento de HCC, pero sólo el 14 y el 15% lo habían iniciado.

CONCLUSIONES. Un elevado porcentaje de pacientes infectados por el VIH en España están coinfectados por virus de hepatitis, especialmente por el tipo C (VHC).

El número de posibles candidatos a trasplante hepático es elevado y puede aumentar en los próximos años. En el futuro será necesario un mayor esfuerzo de tratamiento en los pacientes coinfectados por el VIH y virus de hepatitis.

Palabras clave: Hepatitis. VIH. VHA. VHB. VHC. Hepatitis crónica. Tratamiento anti-VHC. Cirrosis hepática. Trasplante hepático. España.

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

INTRODUCTION. The aims of this study were to estimate the prevalence of HIV and hepatitis virus coinfection in the Spanish population and to determine the percentage of patients who are candidates for chronic hepatitis C virus (HCV) treatment and liver transplantation within this population.

METHODS. A cross-sectional study was performed in 2002 in two Spanish populations of HIV-infected patients: 1,260 patients from 39 centers throughout Spain (P1) and 1,560 patients from three tertiary teaching hospitals in Madrid (P2).

RESULTS. The following hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV) and HCV serological prevalence were found in the P1 and P2 groups, respectively: HAV-IgG antibodies: 74% and 78%; HBsAg+: 4.9% and 4.8%; HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs+: 39% and 39%; HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs-: 25% and 31%; HBsAg-, anti-HBc-, anti-HBs+: 7% and 8%; HBsAg-, anti-HBc-, anti-HBs-: 22% and 16%. Anti-HCV+: 61% and 65%, respectively. Of the patients with positive HCV serology, 88.8% and 84.6% of each group were positive for HCV-RNA by polymerase chain reaction. Multiple coinfections with hepatitis viruses were

Correspondencia: Dra. B. Mahillo.
Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA/SEIMC.
Dulcinea, 4, bajo 12. 28020 Madrid. España.
Correo electrónico: bmahillo@seimc.org

Recibido el 4-4-2005; aceptado el 13-4-2005.

*Al final del artículo se ofrece la relación de los miembros del Grupo de Trabajo GESIDA 29/02.

found in 3.2% and 2.8%, respectively; of these, 70% and 78% had coinfection with HBV, HCV and HDV. Liver cirrhosis was found in 5.8% and 9.6% of the patients coinfecting with HIV and HCV, respectively. Liver transplant was indicated in approximately one out of every six coinfecting patients with liver cirrhosis. The 43 and 37% of the HCV coinfecting patients were good candidates for anti-HCV treatment, but only 14% and 15% of patients had initiated it.

CONCLUSIONS. A high percentage of HIV-infected patients in Spain were coinfecting with hepatitis viruses, especially HCV. The number of possible candidates for liver transplantation is rising and could increase in the next few years. In the future, greater efforts to treat HIV-and hepatitis virus-coinfecting patients will be required.

Key words: Hepatitis. HIV. HAV. HBV. HCV. Chronic hepatitis. Anti-HCV therapy. Liver cirrhosis. Liver transplantation. Spain.

Introducción

Las infecciones por los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los de las hepatitis comparten vías de transmisión y en consecuencia las coinfecciones son relativamente frecuentes¹⁻⁴. En poblaciones de pacientes infectados por el VIH la prevalencia de los distintos tipos de coinfección por virus de hepatitis varía dependiendo de la distribución de los mecanismos de transmisión dentro de cada población, y muy especialmente de la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP)³⁻⁸. Así, la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) puede oscilar entre el 15 y el 80%, dependiendo del área geográfica estudiada. En España hay pocos estudios sobre prevalencia de la infección por virus de hepatitis en pacientes coinfectados por el VIH, y los existentes no son de ámbito nacional o no han abordado de forma completa las características clínicas de las coinfecciones por los diversos virus de hepatitis⁹⁻¹⁵. En el caso de la coinfección por el VHC, los datos de prevalencia se refieren con frecuencia a seroprevalencia (anti-VHC positiva) sin tener en cuenta que una proporción significativa de estos pacientes pueden haber aclarado de manera espontánea la infección (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] negativa para el VHC) o no presentan criterios de hepatitis crónica¹⁶.

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad (TARGA) la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH se ha prolongado y cada vez es más frecuente la comorbilidad por hepatopatía crónica secundaria a infección por el VHC y por el virus de la hepatitis B (VHB)¹⁷. Paralelamente se han desarrollado nuevas estrategias de tratamiento para los pacientes con hepatitis crónica por el VHC y el VHB coinfectados o no por el VIH¹⁸⁻²⁵ y se han descrito las primeras experiencias satisfactorias sobre trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH con enfermedad hepática terminal²⁶⁻²⁸. Todo ello contribuye a que el tratamiento de la hepatopatía sea hoy en día uno de los puntos críticos para seguir mejorando el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH, sobre todo en aquellas poblaciones con una elevada prevalencia de coinfecciones por virus de la hepatitis²⁹.

Los objetivos del presente estudio han sido:

1. Estimar la prevalencia de las coinfecciones por virus de la hepatitis en la población española infectada por el VIH, y en especial la coinfección activa por el VHC.
2. Determinar el porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento de hepatitis crónica C (HCC) y a trasplante hepático dentro de esta población.

Métodos

El diseño del estudio es transversal o de prevalencia sobre dos muestras extraídas de poblaciones de pacientes infectados por el VIH.

Criterios de selección para centros participantes

1. Disponer de consultas externas, no necesariamente monográficas, de seguimiento de pacientes infectados por el VIH y de un registro que permitiera saber el número de pacientes en seguimiento en el momento del estudio.
2. Aceptar la participación y condiciones del estudio según propuesta realizada a través de la Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA. Participaron en el estudio 39 centros, ampliamente representativos del territorio geográfico español (fig. 1).

Poblaciones de referencia y muestras

La población 1 (P1) corresponde a una muestra de los 31.800 pacientes infectados por el VIH con seguimiento en centros distribuidos por gran parte de la geografía española.

El tamaño de la muestra exigido para la P1 fue de 1.066 pacientes, calculado para la estimación de una proporción de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC del 50%, con el 3% de precisión y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El número de pacientes que se debía incluir en cada centro se estimó en función de la proporción del número de pacientes infectados por el VIH seguidos en este centro respecto al total de pacientes de todos los centros participantes. Dicha proporción se aplicó al total de la muestra calculada. Dado el amplio número de centros participantes la muestra prevista de estudio se amplió hasta 1.260 pacientes (aproximadamente 1 por cada 25 pacientes de la población total).

La población 2 (P2) corresponde a una muestra de la cohorte de 5.250 pacientes infectados por el VIH en seguimiento en el momento del estudio en tres hospitales universitarios de Madrid (La Paz, Ramón y Cajal y Doce de Octubre). Su finalidad fue validar los resulta-



Figura 1. Distribución geográfica de los centros participantes.

dos obtenidos en la P1 mediante el estudio de una muestra similar con menor sesgo de observación. El tamaño de la muestra analizada en la P2 fue de 1.560 pacientes.

Selección y criterios de inclusión de pacientes

Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva en cada centro desde el inicio del estudio hasta que se alcanzó la muestra correspondiente. La selección se completó en todos los centros entre mayo y septiembre de 2002. Si un paciente acudía al centro más de una vez durante el período del estudio sólo se recogían los datos en la primera visita. Los criterios de inclusión de un paciente en el estudio fueron:

1. Diagnóstico establecido de infección por el VIH.
2. Seguimiento mínimo en el centro de 6 meses.
3. Haber acudido a consulta programada durante el período en que estuvo abierto el estudio en el centro.
4. Consentimiento para participar en el estudio.

Recogida de datos

Algunas variables analíticas no disponibles habitualmente en el momento de la entrevista (p. ej., PCR y genotipo del VHC) se recogieron de forma prospectiva, por lo que se estableció un período adicional de 4 meses para completar el cuaderno de recogida de datos.

El protocolo establecido incluía la recogida, entre otras, de variables sociodemográficas, historia de consumo de alcohol, vía de transmisión de la infección por el VIH, variables relacionadas con la coinfección por el virus de la hepatitis (serología frente a virus de la hepatitis A [VHA], VHB, VHC y virus de hepatitis delta [VHD], ARN VHC, genotipo del VHC, fecha estimada de infección por el VHC, tratamiento antiviral específico para el VHC), variables relacionadas con la existencia de hepatopatía (realización de biopsia hepática, criterios clínicos o histológicos de cirrosis, estadio Child-Pugh, historia de complicaciones asociadas a cirrosis e indicación de trasplante hepático). Todas las variables que implicaban un juicio del investigador se definieron objetivamente y se recogieron en un protocolo explicativo asociado al cuaderno de recogida de datos para homogeneizar los resultados.

Definiciones del estudio

Momento de infección del VHC

En pacientes con historia de ADVP que habían compartido jeringuilla, el año que iniciaron la adicción intravenosa; en pacientes con historia de transfusión o terapia con hemoderivados, la fecha de esta (en caso de varias fechas se registró la primera); en el resto de pacientes sólo se registró si existía historia documentada de hepatitis C aguda.

Criterio clínico de cirrosis

Alteración grave de la síntesis hepática (albúmina < 3,5 mg/dl, fibrinógeno < 180 mg/dl y actividad de protrombina < 50% en ausencia de otra causa) e hipertensión portal en función de los hallazgos de la exploración clínica o ecográfica (esplenomegalia, circulación colateral o ascitis) o endoscópica (varices esofágicas o gastropatía hipertensiva) o historia de encefalopatía hepática.

Paciente con criterio mínimo para considerar tratamiento antiviral de la infección por el VHC

Edad menor de 60 años, elevación persistente de transaminasa glutamicopirúvica, PCR VHC positiva y ausencia de cirrosis estadio B o C de Child-Pugh.

Paciente candidato a tratamiento antiviral de la infección por el VHC

Paciente con criterios para considerar el tratamiento que además presenta buen control de la infección por el VIH, definida por no indicación de TAR o en tratamiento con TAR con cifra de linfocitos

CD4+ > 200 células/μl y viremia por el VIH < 5.000 copias/ml, en ausencia de contraindicaciones para tratamiento con interferón y ribavirina (embarazo, alteraciones psiquiátricas, enfermedad cardiovascular, aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min o alteraciones hematológicas como neutropenia menor de 500 células/μl, trombopenia inferior a 50.000 células/μl o hemoglobina inferior a 12 g/dl en varones u 11 mg/dl en mujeres).

Paciente al que se ha ofertado inicio de tratamiento antiviral del VHC

Aquel con criterios de candidato al tratamiento al que se le había indicado el inicio de este tratamiento. En los candidatos en los que no se les había ofertado se registró el motivo de no haberlo hecho.

Paciente que ha iniciado o realizado tratamiento antiviral de la infección por el VHC

Cualquiera que hubiera recibido con este fin tratamiento con interferón α convencional o pegilado, con o sin ribavirina. En aquellos que se había ofertado el inicio de tratamiento pero no lo habían iniciado se registró el motivo.

Paciente con indicación de considerar trasplante hepático

Paciente con cirrosis hepática estadio B o C de Child-Pugh, cifra de linfocitos CD4+ > 100 células/μl, buen control de la infección por el VIH con TAR o posibilidad de buen control tras trasplante, ausencia de acontecimientos C (excepto tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y ausencia de consumo activo de drogas o alcohol en los últimos 6 meses.

Análisis estadístico

Los datos se han analizado en la Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA y en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario La Paz. Todos los datos se introdujeron en una base de datos de Microsoft Access y el análisis estadístico se ha realizado con el programa estadístico SPSS versión 11.5. Con fines descriptivos, las variables medidas de forma cuantitativa se han expresado como media con desviación estándar o mediana con percentiles 25 y 75. Se ha comprobado el ajuste a la distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk. Para las variables cualitativas se han utilizado frecuencia absoluta y porcentajes. La prevalencia de pacientes infectados por el VIH coinfectados (expuestos) con los VHA, VHB, VHC y/o VHD se ha obtenido calculando la proporción observada en nuestras muestras y su IC 95%. En general, los resultados de prevalencia se han presentado con el IC 95% entre paréntesis (aquellos no presentados pueden ser calculados con los datos aportados en la sección de resultados).

En el análisis bivariado se han utilizado la prueba de ji cuadrado o el estadístico exacto de Fisher para la comparación de variables cualitativas y el test de la t Student o el análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de las variables cuantitativas.

La significación estadística se ha establecido en $p < 0,05$.

Resultados

Características de las poblaciones estudiadas

En la tabla 1 se registran las características de la infección por el VIH de ambas poblaciones.

En la P1 la mediana del año de diagnóstico de la infección por el VIH fue 1994 (8 años antes del estudio) y en la P2 fue 1992. En el año 1996, fecha del inicio del TARGA, dos terceras partes de los pacientes de la P1 y tres cuartas partes de la P2 conocían estar infectados por el VIH.

Prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis en pacientes infectados por el VIH en España

Las prevalencias de las distintas coinfecciones por virus de hepatitis y, en el caso de la hepatitis B, de los distintos patrones serológicos se pueden observar en las tablas 2 y 3.

VHA

En ninguna de las dos poblaciones la prevalencia de IgG anti-VHA positiva fue significativamente diferente en pacientes coinfectados por el VHC y no coinfectados por el VHC (76 frente a 69% en P1 y 80 frente a 74% en P2; $p > 0,05$). En la P2 la prevalencia de IgG anti-VHA fue menor en pacientes sin antecedentes de ADVP que en aquellos con antecedentes de ADVP (75 frente a 85%; *odds ratio* [OR]: 0,7 [0,5-0,9]).

VHB

La prevalencia de anticuerpo contra el antígeno central de la hepatitis B (anti-HBc) positivo fue significativamente mayor en pacientes coinfectados por el VHC que en no coinfectados: 73 frente a 39%; OR: 4,2 (3,2-5,4) en P1, y 80 % frente a 43%; OR: 5,1 (4,1-6,4) en P2. La frecuencia de anti-HBc positiva en cada una de las tres categorías principales de transmisión del VIH fue, respectivamente en P1 y P2, del 32 y 34% en heterosexuales del 52 y 60% en homosexuales y del 76 y 82% en ADVP, con una OR de transmisión entre ADVP y el resto de 4,56 (3,5-5,9) y 5,27 (4,2-6,7).

Las frecuencias de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) positivo por categoría de transmisión fueron: en heterosexuales, 3,2 y 3,6%; en homosexuales, 5,0 y 7,2%, y en ADVP, 5,4 y 4,7%.

El 1,9% de la P1 (38% de los HBsAg positivo) y el 1,4% de la P2 (29% de los HBsAg positivo) presentaban antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo.

VHC

La mediana del momento estimado de infección por el VHC fue el año 1984 en los pacientes de la P1 y 1982 en los de la P2.

Las frecuencias de anti-VHC positivos por categoría de transmisión fueron: en ADVP, 96 y 97%, en heterosexuales, 11 y 15%, y en homosexuales, 6 y 4%.

En la P1 se ha determinado la PCR del VHC en sangre a 520 de los 739 pacientes anti-VHC positiva. Fue positiva en 88,8% y negativa en 11,2% de los casos. En la cohorte 2 se ha determinado la PCR del VHC de forma casi sistemática (919 de los 1.008 pacientes posibles). En el 84,6% la determinación fue positiva y en un 15,4% negativa. Por tanto, en nuestro medio, aproximadamente el 54-55% de los pacientes infectados por VIH están coinfectados activamente por VHC.

En 367/739 pacientes de la P1 y en 745/1.008 de la P2 se dispuso de la tipificación del genotipo del VHC. La mayoría de los pacientes están infectados por el genotipo 1 del VHC (53 y 54% respectivamente en P1 y P2). La distribución del resto de genotipos fue genotipo 2 (2,0 y 2,5%), genotipo 3 (27 y 28%) y genotipo 4 (18 y 15%).

Coinfección múltiple por virus de hepatitis

VHC y VHB. Al menos el 3,2% (2,4-4,4) de los pacientes de la P1 y el 2,8% (2,1-3,8) de la P2 presentaban HBsAg+ y anti-VHC+. Entre estos, 85 y 95%, respectiva-

TABLA 1. Características de la infección por el VIH en ambas poblaciones

	Cohorte 1	Cohorte 2
Número	1.260	1.560
Edad (media ± DE)	40,2 ± 8,0	40,6 ± 7,1
Sexo (porcentaje varones)	71,6	72,3
Conducta de riesgo		
ADVP (%)	55,2	58
Heterosexual (%)	24,7	21,8
Homosexual (%)	17,2	18,2
Hemoderivados (%)	1	1,1
Estadio VIH (%)		
A	44,6	37,8
B	23,3	30,7
C	32,1	31,6
> 500	14,2	7
200-500	39,4	36
< 200	46,4	57
CD4 actual		
Media ± DE	489 ± 302	473 ± 287
Mediana (P ₂₅₋₇₅)	444 (276-660)	423 (259-633)
Viremia VIH (< 50 copias/ml) %	54,8	48,9
Viremia VIH (< 400 copias/ml) %	64,8	64,7

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; DE: desviación estándar; ADVP: adictos a drogas por vía parenteral.

TABLA 2. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis virales

	Cohorte 1	Cohorte 2
Número	1.260	1.560
IgG anti-VHA		
Porcentaje de determinación*	35	74
Prevalencia: porcentaje (IC 95%)	74 (68-77)	78 (76-80)
Marcadores del VHB		
Anti-HBc+		
Porcentaje de determinación*	91	99
Prevalencia: porcentaje (IC 95%)	60 (57-63)	67 (64-69)
Anti-HBs+		
Porcentaje de determinación*	64	81
Prevalencia: porcentaje (IC 95%)	48 (44-51)	48 (45-51)
HBsAg+		
Porcentaje de determinación*	96	99
Prevalencia: porcentaje (IC 95%)	4,9 (3,9-6,0)	4,8 (3,8-6,0)
VHC		
Porcentaje de determinación*	99,5	100
Prevalencia: porcentaje (IC 95%)	61 (58-63)	65 (62-67)

*Porcentaje de pacientes en que se ha realizado esa determinación. VHA: virus de la hepatitis A; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IgG anti-VHA: antígeno frente al virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

TABLA 3. Prevalencia de patrones serológicos del VHB

	Cohorte 1	Cohorte 2
Número		
(pacientes con estudio completo)	782	1.256
Infección pasada con aclaración viral (HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs+)	39 (36-42)	39 (37-42)
Anti-HBc+ aislado (HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs-)	25 (22-28)	31 (29-34)
Vacunación previa o infección remota (HbsAg-, anti-HBc-, anti-HBs+)	7 (6-9)	8 (7-10)
Ausencia de exposición y vacunación (HbsAg-, anti-HBc-, anti-HBs-)	22 (19-25)	16 (14-18)

*La prevalencia de los distintos patrones serológicos se ha expresado en todos los casos como porcentaje con intervalo de confianza del 95%. HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc: anticuerpo contra el antígeno central de la hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B.

mente, reconocían historia de ADVP. La determinación de PCR VHC fue positiva en 17/25 (68%) y 16/40 (40%) de los pacientes en los que se determinó.

VHB, VHC y VHD. Se dispuso de una determinación de IgG anti-VHD en 33 de 57 (55%) de los pacientes HBsAg+ de la P1 y en 56 de 74 (70%) de aquellos de la P2. El resultado fue positivo en 15 de los 33 (45%) pacientes de la P1 y en 34 de los 56 (61%) de la P2. Sólo un paciente de la P2, que no refería historia de ADVP, no era anti-VHC positivo.

Por lo tanto, 15 (1,2%) y 32 (2,1%) pacientes de la P1 y de la P2, respectivamente, estaban coinfectados por el VHB, el VHC y el VHD (HBsAg+, anti-VHC+, IgG anti-VHD+). Estos pacientes representaban el 70 y 78%, respectivamente, de todos los pacientes con coinfección múltiple por virus de hepatitis dentro del subgrupo de pacientes en los que se disponía de datos suficientes para confirmar o descartar la coinfección tanto por el VHB como por el VHC y como por el VHD. Todos menos 3 de los pacientes con coinfección múltiple por el VHB, el VHC y el VHD (1 de la P1 y 2 de la P2) referían historia de ADVP. Entre los pacientes infectados por el VHB, el VHC y el VHD la PCR VHC resultó positiva en 4/10 (40%) casos en la P1 y en 12/32 (37,5%) en la P2, proporción significativamente superior en los pacientes con infección exclusiva por el VHC, $p < 0,001$; OR: 15,6 (4,2-57,4), y $p < 0,001$; OR: 9,8 (4,6-20,6).

Resultados de biopsia y prevalencia de cirrosis

En ambas poblaciones se dispuso del resultado de la biopsia hepática en 139 (19%) y 212 (21%) de los pacientes coinfectados. Entre los pacientes a los que no se había realizado biopsia las razones fueron respectivamente en la P1 y P2: no considerada necesaria por el facultativo responsable (69 y 66%), pendiente de decisión o realización (16 y 22%), negativa del paciente (8 y 6%), problemas logísticos (5 y 3%) o estar contraindicada (1,5 y 3%).

En la inmensa mayoría de las ocasiones, la biopsia se realizó para valorar la necesidad del tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC (94 y 91%). En ambas poblaciones más de la mitad de las biopsias registradas se habían realizado en los 12 meses previos al estudio.

En la figura 2 se muestra el resultado del grado de fibrosis hallado en las biopsias hepáticas.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grados de fibrosis y la edad de los pacientes (ANOVA entre los diferentes grados de fibrosis y test de Student para fibrosis 0,1,2 frente a 3,4; $p > 0,05$ en ambos casos).

En la P2 se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los años de evolución de la infección por el VHC y el grado de fibrosis (test de Student para fibrosis 0, 1, 2 frente a 3, 4; $p < 0,05$).

Aplicando criterios combinados clínicos e histológicos, en 42 (3,3%; 2,5-4,5) pacientes de la P1 y en 104 (6,7%; 5,5-8,0) pacientes de la P2 se estableció el diagnóstico de cirrosis hepática. La mayoría de los pacientes con cirrosis tenían historia de ADVP (83% en P1 y 91% en P2) y, en consecuencia, la mayoría de estos pacientes estaban coinfectados por el VHC (95% en la P1 y 93% en la P2). Entre los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC al menos el 5,8% (4,3-7,9) y 9,6% (7,0-11,6), respectivamente, cumplían criterios de cirrosis en el momento del estudio.

La distribución del grado de Child-Pugh entre los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con cirrosis se puede ver en la figura 3.

Estimación de pacientes candidatos para evaluación de trasplante hepático

En la P1, de los 39 pacientes con cirrosis en los que se pudieron aplicar los criterios predefinidos para considerar el trasplante hepático, en 7 (18%) estaría indicada la evaluación como candidato a lista de trasplante. Las razones de exclusión (no excluyentes entre sí) en el resto de pacientes con cirrosis fueron: estadio A de Child-Pugh en 25 pacientes, inadecuado control virológico de la infección por el VIH en 7 pacientes, estadio C de la infección por el VIH en 4 pacientes, cifra de linfocitos CD4+ < 100 cél./ μ l en 4 pacientes y/o presencia de contraindicaciones en 3 casos (uno por alcoholismo activo, uno por demencia y otro por presencia de derivación portocava). En la P2, de los 97 pacientes con cirrosis hepática en los que se pudieron aplicar los criterios, en 16 (16,5%) estaría indicada su evaluación como candidato a lista de trasplante. Las razones de exclusión en el resto de pacientes con cirrosis fueron: estadio A de Child-Pugh en 62 pacientes, inadecuado con-

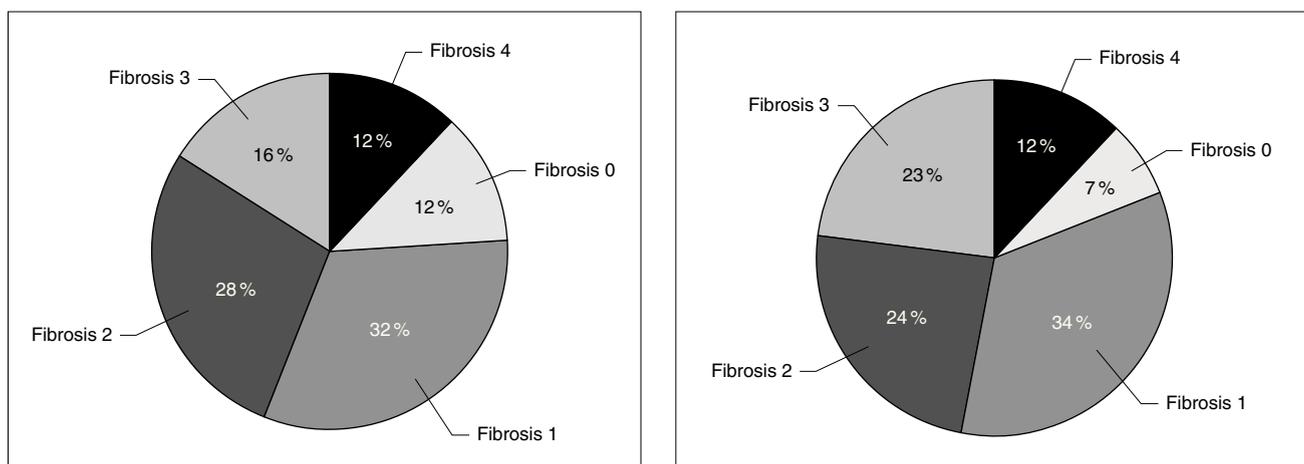


Figura 2. A) Grado de fibrosis hallado en biopsias hepáticas para P1 (112 pacientes). B) Grado de fibrosis hallado en biopsias hepáticas para P2 (195 pacientes).

trol virológico de la infección por el VIH en 13 pacientes, estadio C de la infección por el VIH en 11 pacientes, cifra de linfocitos CD4+ < 100 células/μl en 2 pacientes y/o presencia de contraindicaciones en 10 casos (cinco por alcoholismo activo, tres por trastorno psiquiátrico, uno por adicción activa a drogas y uno por demencia).

Estimación de pacientes candidatos para tratamiento de hepatitis crónica por el VHC

En la figura 4 se puede ver la distribución de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC de acuerdo con que cumplieran criterios mínimos para considerar el tratamiento, en su caso si el clínico consideraba adecuado tratar, en este supuesto si se había ofertado iniciar el tratamiento y, por último, si el tratamiento se había iniciado.

Entre los pacientes coinfectados que no cumplían criterios mínimos de tratamiento, algo más de un tercio en ambas poblaciones, las causas fueron GPT persistentemente normal (84 y 81%), PCR VHC negativa (27 y 41%) y/o cirrosis grado B o C de Child (4 y 7%).

Entre los pacientes en los que, cumpliendo criterios mínimos de tratamiento, el clínico no consideraba adecuada su indicación, las causas principales fueron mal control de la infección por el VIH (33 y 46%), presunción de mal cumplimiento (20 y 9%) y/o alteraciones psiquiátricas (14 y 16%).

En el 11 (P1) y el 8% (P2) de los pacientes buenos candidatos a tratamiento este no se había ofertado. La causa principal fue no haber considerado hasta el momento del estudio el tratamiento de la HCC (82 y 93%).

En el momento del estudio 107 pacientes (14% del total de coinfectados por el VIH y el VHC de la P1) y 151 pacientes (15% del total de coinfectados por el VIH y el VHC en la P2) habían iniciado en algún momento tratamiento frente al VHC. Entre los 81 pacientes de la P1 y los 128 de la P2 que no habían iniciado dicho tratamiento, a pesar de haberse ofrecido, los motivos más frecuentes para ello fueron la decisión de posponer su inicio (74 y 69%) y la negativa del paciente a recibir el tratamiento (23 y 19%).

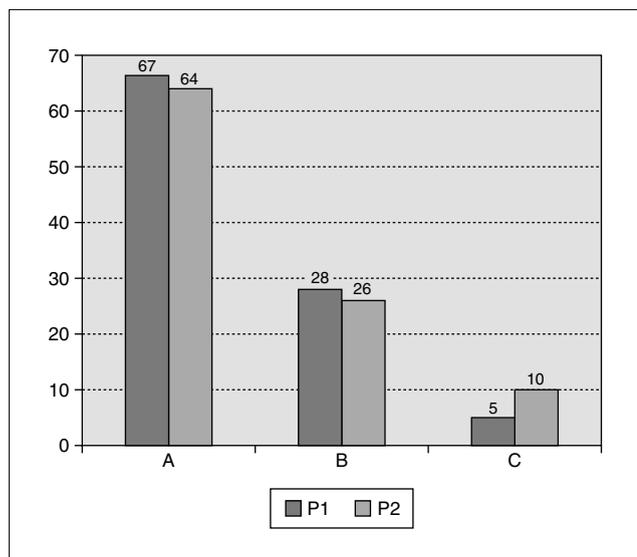


Figura 3. Distribución del grado de Child-Pugh entre los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con cirrosis (porcentajes calculados sobre 40 pacientes para P1 y 94 pacientes para P2).

Discusión

El diseño de este estudio, transversal con algunas variables recogidas retrospectivamente, presenta limitaciones para la interpretación de los resultados. Los resultados son aplicables a la población adulta infectada por el VIH en seguimiento en consultas externas, monográficas o integradas en consultas de medicina interna o infecciosas de hospitales. Aunque se han incluido algunos centros con atención a colectivos específicos (p. ej., penitenciarios, centros de control de enfermedades de transmisión sexual, etc.) no representan esos colectivos en el conjunto de pacientes infectados por el VIH en España. También están infrarrepresentados los pacientes con seguimiento fuera de la red sanitaria hospitalaria. La selección de participantes en la P1 fue aleatoria en relación con la asistencia a consulta programada en una fecha determinada y no directamente con las historias abiertas en cada centro. Por

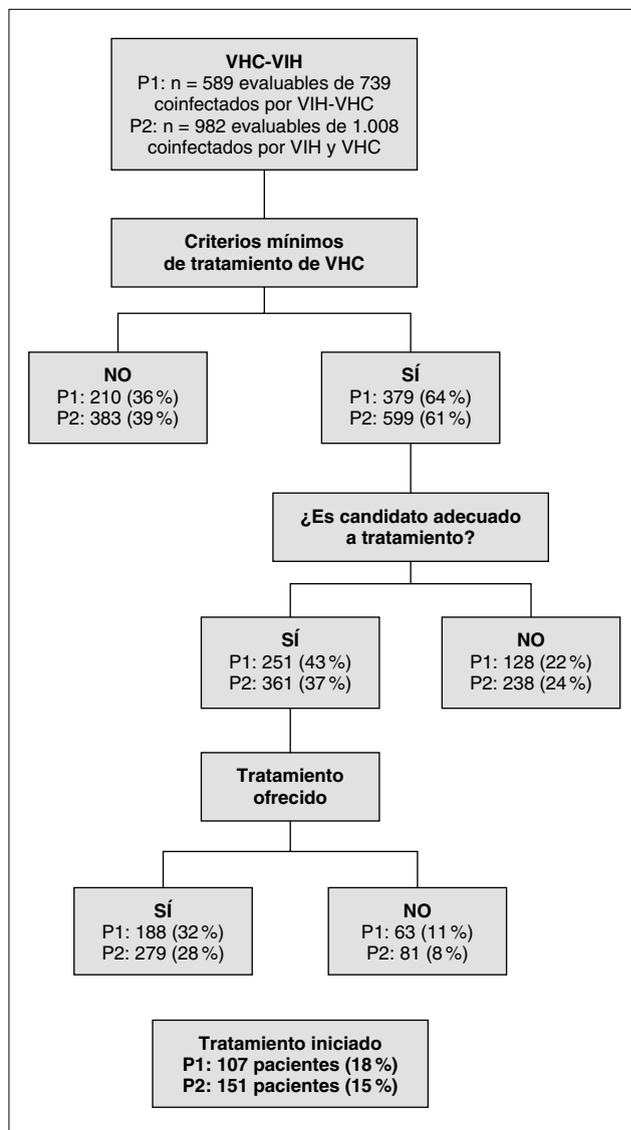


Figura 4. Flujo de pacientes coinfectados VIH-VHC en la evaluación del tratamiento de hepatitis crónica C (porcentajes calculados sobre pacientes evaluables).

lo tanto, los pacientes con mayor frecuentación de consultas pudieron estar sobrerrepresentados. También el gran número de centros participantes en la P1 implicaba un número elevado de observadores y, en consecuencia, un posible sesgo de observación que se intentó minimizar mediante un manual explicativo de recogida de cada variable y contraste de los resultados con los de una población similar con pocos observadores (P2). La gran concordancia entre los resultados de ambas poblaciones y el elevado porcentaje de cumplimentación del protocolo en la mayoría de las variables indican la validez de los resultados. Probablemente también expresan la homogeneidad en las características clinicoepidemiológicas y en la atención a pacientes infectados por el VIH en toda la geografía española.

La prevalencia de exposición a virus de la hepatitis entre los pacientes infectados por el VIH en España es muy elevada⁹⁻¹⁵. Aproximadamente dos tercios de los pacientes han estado expuestos al VHC y 3 de cada 4 al VHB y al VHA. La exposición al VHC, y en parte al VHB, está asociada a la ADVP, mientras que la exposición al VHA probablemente es, en gran parte, expresión de la exposición de la población general con características sociodemográficas similares³⁰. Esta elevada prevalencia de exposición al virus de la hepatitis indica la necesidad de su investigación habitual en los pacientes infectados por el VIH en España, como recomiendan las guías específicas^{29,31}. En nuestro estudio se observa que la valoración de la exposición al VHB y al VHC es rutinaria, pero no para el VHA. Si se tiene en cuenta que en poblaciones con prevalencia de IgG VHA+ > 30% su determinación antes de la vacunación es coste-efectiva y que la vacunación del VHA está indicada en la población infectada por el VIH y en la población con hepatitis crónica²⁹, es llamativo el bajo porcentaje (35%) de pacientes en que se disponía de resultado de IgG VHA en la P1. El mayor porcentaje en la P2 se debió, en parte, a la realización prospectiva del análisis de exposición al VHA en el momento del estudio. Este hecho indica un bajo cumplimiento de la recomendación para dicho análisis e indirectamente una baja cobertura de vacunación frente al VHA en pacientes infectados por el VIH en España (datos no mostrados).

El VHB comparte las vías de transmisión con el VIH lo que explica la elevada prevalencia de coinfección hallada en nuestro estudio y ya referida en la literatura médica^{32,33}. En este caso sí existe un alto seguimiento de las recomendaciones de estudio de hepatitis B en pacientes infectados por el VIH en nuestro medio^{29,31}. Aproximadamente el 5% de los pacientes infectados por el VIH en España tienen una infección crónica por el VHB y más de la mitad están coinfectados por el VHC. De estos, la mayoría tienen historia de ADVP, están coinfectados por el VHD y en mayor proporción que en los pacientes coinfectados exclusivamente por el VHC no se detecta replicación del VHC (PCR VHC-), lo cual indica un aclaramiento espontáneo o replicación de muy bajo nivel, como se ha descrito en otros estudios³⁴⁻³⁶. En nuestro estudio no se pudo valorar la replicación del VHB por técnicas moleculares ni la influencia de la infección crónica replicativa (IgM anti-VHD+) sobre la replicación del VHC. Como comentan Arribas et al³⁶, aunque no son muchos los pacientes infectados por el VIH y coinfección múltiple por virus de hepatitis, es importante reconocer en ellos el fenómeno de interferencia viral, ya que se puede interpretar que tie-

nen un perfil benigno de hepatitis, cuando en realidad tienen un peor pronóstico de la hepatopatía y mayor dificultad para el tratamiento³⁷. También es posible que tengan un menor riesgo de recurrencia de las hepatitis en caso de trasplante hepático^{38,39}.

La infección por el VHC es, de las hepatitis virales, la coinfección crónica activa más prevalente en los pacientes infectados por el VIH en España. En algo más de la mitad de los pacientes, aquellos con PCR VHC+ (55%), hay que considerar en algún momento el tratamiento de la HCC. En este sentido cabe destacar que, aunque la mayoría de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC en España están infectados por el VHC genotipo 1, un porcentaje considerable están infectados por los genotipos con mejor respuesta al tratamiento (2 y 3) o por genotipo 4, fenómenos ya descritos previamente en series españolas con otras características^{10,11,13,14,40-42}. Esta distribución de genotipos en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC es diferente a la encontrada en pacientes no infectados por el VIH y sin historia de ADVP^{10,42,43}.

En el año 2002 el tratamiento frente al VHC en pacientes coinfectados en España se había iniciado sólo en aproximadamente un 15% de los pacientes coinfectados. Los factores que más influyeron en esta tasa relativamente baja de prescripción fueron la no consideración o decisión de diferir el tratamiento por parte del clínico en pacientes con criterios de tratamiento y la negativa o decisión de diferir el tratamiento por parte del paciente. Probablemente ello se debía a que, hasta ese momento, los estudios sobre tratamiento de la infección por el VHC en pacientes coinfectados por el VIH presentaban una baja probabilidad de respuesta mantenida y elevada toxicidad, por lo que la actitud de iniciar el tratamiento por parte de clínicos y pacientes era muy conservadora. Actualmente el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados puede erradicar la infección por el VHC globalmente en el 40% de los casos, con una toxicidad aceptable y, por tanto, es presumible que el porcentaje de pacientes coinfectados tratados de HCC sea mayor²⁰⁻²⁴.

En nuestro estudio casi el 10% de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC cumplían criterios clínicos o histológicos de cirrosis hepática. Esta cifra seguramente esté infraestimada por la baja sensibilidad de los criterios clínicos para el diagnóstico de cirrosis. Esta hipótesis concuerda con la de que en pacientes coinfectados a los que se realiza biopsia hepática para valoración de indicación de tratamiento, por tanto con baja sospecha clínica de cirrosis, se encuentre el 12% de cirróticos, al igual que otros autores de nuestro medio⁴⁴⁻⁴⁶. Dos de cada 3 pacientes con cirrosis hepática se encuentran en estadio A de Child-Pugh, lo que puede tener relación tanto con el hecho de que la mayoría de los diagnósticos de cirrosis incluidos se establecieron por criterios histológicos como con la baja supervivencia referida en los pacientes coinfectados con cirrosis estadios B o C de Child-Pugh⁴⁷⁻⁴⁹. En un intento de estimar cuál es la problemática actual y futura de la cirrosis hepática en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC se calcula que alrededor del 10% de estos pacientes tienen una cirrosis y, de estos, 1 de cada 6 sería candidato a evaluación en lista de trasplante hepático según criterios del documento de consenso español para trasplante de órganos sólidos⁵⁰. Aunque esta cifra relativa pueda parecer pequeña, en el contexto de las estimaciones del Plan Nacional sobre

el Sida sobre la prevalencia de la coinfección por el VIH y el VHC en España, entre 60.000 y 80.000 pacientes vivos, indicaría la necesidad de evaluación para trasplante hepático en el momento del estudio de 1.000-1.300 pacientes, lo cual representa un reto sanitario considerable.

En conclusión, las coinfecciones por virus de hepatitis en pacientes infectados por el VIH en España son muy prevalentes, especialmente la coinfección activa por el VHC. El número de posibles candidatos a trasplante hepático es significativo y posiblemente pueda aumentar en los próximos años. En el futuro será necesario un mayor esfuerzo en las medidas de prevención secundaria y tratamiento en los pacientes coinfectados por el VIH y virus de la hepatitis.

Financiaciones

Este estudio ha sido financiado específicamente por la Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España (FIPSE 12185/01). La Agencia de Ensayos Clínicos de Gesida/SEIMC está patrocinada en parte por el Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Algunos de los centros participantes forman parte y reciben ayuda estructural para la investigación de la Red temática cooperativa de Investigación en Sida (RIS G03/173).

Agradecimientos

Al Dr. F. Parra y al Dr. L. Guerra, de la Secretaría del PNS en el momento del inicio del estudio, y a la Dra. L. Chamorro y R. Polo, de la Secretaría actual del PNS, por el impulso continuo para el desarrollo del trabajo. Al FIPSE y a D^a M. Manzaneda por su apoyo, y especialmente por las facilidades para la gestión administrativa del estudio. Al Dr. J.M. Miró por su estímulo durante la investigación y por la revisión del manuscrito.

Relación de miembros del Grupo de Trabajo Gesida 29/02

B. Mahillo, H. Esteban, M. Ruiz, M. Monreal y L. García (Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA/SEIMC); J.J. González-García, J.R. Arribas, J.J. Vázquez, J.M. Peña, S. Hernández, R. Pacheco, A. Lorenzo, R. Muñoz, J. Díez, J. García-Caballero y C. Navarro (Hospital Universitario La Paz, Madrid); C. Quereda, S. Diz, A. Moreno, L. Moreno y S. Moreno (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); R. Rubio, P. García, F. Pulido, M. Torralba y S. Costa (Hospital 12 de Octubre, Madrid); A. Arranz, E. Casas, J. de Miguel y J. Sanz (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); F. Gutiérrez, M. Masía y C. Escolano (Hospital General Universitario de Elche, Alicante); P. Saiz de la Hoya y M. Bedia (Centro Penitenciario de Fontcalent, Alicante); A. Marco (Centro Penitenciario de Hombres de Barcelona); A. Biglia, M. Laguno, O. Sued, J.M. Miró y J. Mallolas (Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona); C. Tural y B. Clotet (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona); E. Ribera (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); H. Knobel (Hospital del Mar, Barcelona); K. Aguirrebengoa, M. Montejo y J. Goikotxea (Hospital de Cruces, Bilbao); R. Teira (Hospital de Basurto, Bilbao); J. Locutura, C. Dueñas y J.F. Lorenzo (Hospital General Yagüe, Burgos); C. Martín (Hospital Nuestra Señora de la Montaña, Cáceres); J.M. Kindelán (Hospital Reina Sofía, Córdoba); M.L. Montes (Hospital General Universitario, Guadalajara); R. Aznar (Hospital de Barbastro, Huesca); J.D. Pedreira y A. Castro (Hospital Juan Canalejo, A Coruña); A. Oteo y J.R. Blanco (Hospital de La Rioja); A. Francés (Hospital Insular, Las Palmas); P. Labarga y J. Pinilla (Hospital San Millán-San Pedro, Logroño); J. del Romero y M. Raposo (Clínica Sandoval C.E.T.S., Madrid); C. Barros (Hospital de Móstoles, Madrid); I. Santos (Hospital La Princesa, Madrid); J. Berenguer, P. Miralles, J. Cosín y J.C. López (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid); M. González, R. Palacios y M.J. Ruiz (Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga); A. Salas y J. Murillas (Hospital Son Dureta, Mallorca); M. Camafort (Hospital Comarcal Mora d'Ebre); C. Re-

dondo (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia); F. Segura (Consorcio Hospitalari Parc Taulí, Sabadell); M.A. Von Wichmann, F. Rodríguez-Arondo y J.A. Iribarren (Hospital Donostia, San Sebastián); M.A. Muniaín y D. Morales (Hospital Virgen Macarena, Sevilla); P. Vicián (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); D. Dalmau y M. Cairó (Hospital Mútua Terrassa); M.A. Sepúlveda y F. Cuadra (Hospital Virgen de la Salud, Toledo); E. Ortega (Hospital General Universitario, Valencia); J. López-Adegue, J. Lacruz y M. Salavert (Hospital La Fe, Valencia); C. Miralles y M. Seijas (Hospital Xeral-Cies, Vigo).

Bibliografía

1. Di Bisceglie A. Hepatitis C. *Lancet*. 1998;351:351-5.
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26 Suppl 1:62-5.
3. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liv Dis*. 2000;20:1-16.
4. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of hepatitis C, hepatitis B, immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health*. 1996;86:655-61.
5. Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, Thomas DL, Nelson KE, Vlahov D. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;18 Suppl 1:11-9.
6. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Lyles CM, Cohn S, Thomas DL. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. *J Clin Microbiol*. 1997;35:3274-7.
7. Rumi MG, Colombo M, Romeo R, Colucci G, Gringeri A, Mannucci PM. Serum hepatitis B virus DNA detects cryptic hepatitis B virus infections in multitransfused hemophilic patients. *Blood*. 1990;75:1654-8.
8. Tor J, Llibre JM, Carbonell M, Muga R, Ribera A, Soriano V. Sexual transmission of hepatitis C virus and its relation with hepatitis B virus and HIV. *BMJ*. 1990;301:1130-3.
9. Ibañez A, Gimenez-Barcons M, Tajahuerce A, Tural C, Sirera G, Clotet B, et al. Prevalence and genotypes of GB virus C/hepatitis G virus (GBV-C/HGV) and hepatitis C virus among patients infected with human immunodeficiency virus: evidence of GBV-C/HGV sexual transmission. *J Med Virol*. 1998;55:293-9.
10. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet*. 1989;2:294-7.
11. Pérez-Olmeda M, Ríos P, Núñez M, García-Samaniego J, Romero M, Soriano V. Virological characteristics of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals with chronic hepatitis C: implications for treatment. *AIDS*. 2002;16:493-5.
12. Del Romero J, Clavo P, García S, Ballesteros J, Gómez R, Rodríguez C, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among two groups with HIV risk behaviours in Madrid (Spain). Durban; XII International AIDS Conference: 2000.
13. Torralba M, Cobos B, Gómez S. Coinfección del VHC y del VIH. Análisis de factores epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, virológicos y terapéuticos. *Rev Clin Esp*. 2000;200:61.
14. 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. *J Infect*. 2003;47:117-24.
15. Saiz de la Hoya P, Bedia M, Murcia J, Cebriá J, Sánchez-Payá J, Portilla J. Factores predictivos de infección por el VIH, VHC y coinfección en la población reclusa de una prisión española. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:53-7.
16. Camps J, Esteban R. Hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1995;13:31-9.
17. Iribarren JA, González-García JJ. Ingresos hospitalarios y mortalidad en pacientes con sida en la era TARGA: ¿hacia dónde vamos? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:129-32.
18. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
19. Manns MP, McHutchinson J, Gordon S, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
20. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351:438-50.
21. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451-9.
22. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavi-

- rin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2839-48.
23. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated interferón-alfa 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003;17:1023-8.
 24. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Eliás MJ, Antela A, Casado JL, et al. AIDS, Pegylated interferón-alfa 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2004;18:1-7.
 25. Núñez M, García-Samaniego J, Soriano V. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:539-49.
 26. Ragni MV, Belle SH, Im K, Neff G, Roland M, Stock P, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis*. 2003;188:1412-20.
 27. Roland ME, Carlson L, Ragni M, Rohal S, Keller M, Murphy B, et al. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: 47 cases in the HAART era (Abstract MoOrB1060). Barcelona: XIV International AIDS Conference; 2002.
 28. Miró JM, Montejó M, Rufi G, Barcena R, Vargas V, Rimola A, et al. Trasplante hepático en pacientes con infección por el VIH: una realidad en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:529-38.
 29. González J, Guerra L y grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre hepatitis virales en pacientes coinfectados por VIH. Coinfección por el VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. En: *Terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH (2000-2002)*. Documentos de consenso de GESIDA. Madrid: Doyma; 2002. p. 173-225.
 30. Amela C, Pachón I, Bueno R, De Miguel C, Martínez-Navarro F. Trends in hepatitis A virus infection with reference to process of urbanization in greater Madrid area (Spain). *Eur J Epidemiol*. 1995;11:569-73.
 31. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:564-642.
 32. Puoti M, Airolidi M, Bruno R, Zanini B, Baiguera C, Antonini MG, et al. Hepatitis B virus-coinfection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev*. 2002;4:27-35.
 33. Shukla NB, Poles MA. Hepatitis B virus infection: co-infection with hepatitis C virus, hepatitis D virus, and human immunodeficiency virus. *Clin Liver Dis*. 2004;8:445-60.
 34. Jardi R, Rodríguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology*. 2001;34:404-10.
 35. Eyster ME, Sanders JC, Battagay M, Di Bisceglie AM. Suppression of hepatitis C virus (HCV) replication by hepatitis D virus (HDV) in HIV-infected hemophiliacs with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1583-8.
 36. Arribas JR, González-García JJ, Lorenzo A, Montero D, Ladrón de Guevara C, Montes M, et al. Single, dual and triple viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain: a comparative study. *AIDS*. En prensa 2005.
 37. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Banks SM, Hoofnagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1991;14:64-7.
 38. Lerut JP, Donataccio M, Ciccarelli O, Roggen F, Jamart J, Laterre PF, et al. Liver transplantation and HBsAg-positive postnecrotic cirrhosis: adequate immunoprophylaxis and delta virus co-infection as the significant determinants of long-term prognosis. *J Hepatol*. 1999;30:706-14.
 39. Saigal S, Smith HM, Heaton ND, Devlin J. Suppression of hepatitis B and hepatitis C viraemia by concurrent delta virus infection: its beneficial effect on the outcome of orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1999;30:302A.
 40. Soriano V, Bravo R, García-Samaniego J, Castro A, Carballo E, González-Anglada I, et al. Circulating hepatitis C virus genotypes in Spain. *Vox Sang*. 1996;10:180-1.
 41. Bravo R, Soriano V, García-Samaniego J, González J, Castro A, Colmenero M, et al. Hepatitis C virus genotypes in different risk populations in Spain. The Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *J Infect Dis*. 1996;173:509-12.
 42. Alonso PA, Orduna A, San Miguel A, Domínguez E, Gutiérrez P, Lorenzo B, et al. Genotypes of hepatitis C virus: their relationship with risk factors, the severity of liver disease, and the serologic response. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:681-6.
 43. León P, López JA, Amela C, Elola C, Echevarría JM. Prevalencia de tipos del virus de la hepatitis C en donantes de sangre españoles: resultados de un estudio multicéntrico de ámbito estatal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17:448-54.
 44. Quereda C, Moreno S, Moreno L, Moreno A, García-Sanmiguel L, Pérez-Eliás MJ, et al. The role of liver biopsy in the management of chronic hepatitis C in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Hum Pathol*. 2004;35:1083-7.
 45. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis*. 2004;38:128-33.
 46. Fuster D, Planas R, Muga R, Ballesteros AL, Santos J, Tor J, et al. Advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients on antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:1293-7.
 47. Miró JM, Blanco JL, Rimola A, Grande L, Moreno A, Mestre G, et al. Evolution of HIV-1 infection and liver disease in HIV-1-infected patients with End-Stage Liver Disease (ESLD) who might be potential candidates for liver transplantation. En: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL. 2001. Abstract 577.
 48. Quereda C, Moreno L, Moreno ME, Rivero M, Diz S, Bermúdez ME, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) in the natural history of decompensated liver cirrhosis in HIV-infected patients. En: 41st International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Chicago, IL 2001; 311. Abstract I-204.
 49. García-García JA, Merchate N, Macías J, Arizcorreta-Yarza A, Girón-González JA, Aguilar-Guisado M, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2005. Abstract 948.
 50. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23:353-62.