

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA



EVOLUCION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS Y  
EPIDEMIOLOGICAS DE LA COINFECCION POR EL VIRUS DE  
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA  
HEPATITIS C EN LA POBLACION ESPAÑOLA 2010.

TESIS DOCTORAL

Carolina Navarro San Francisco

MADRID, 2013



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



EVOLUCION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS Y  
EPIDEMIOLOGICAS DE LA COINFECCION POR EL VIRUS DE  
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA  
HEPATITIS C EN LA POBLACION ESPAÑOLA 2010.

TESIS DOCTORAL

Carolina Navarro San Francisco

DIRECTORES DE TESIS

**Dr. Juan Julián González García**

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz

**Dr. Juan Berenguer Berenguer**

Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH del Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

**Dr. Francisco Arnalich Fernández**

Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz

MADRID, 2013

© Carolina Navarro San Francisco, 2013

Correo electrónico: [cnavarros@salud.madrid.org](mailto:cnavarros@salud.madrid.org)

[carolinansf@yahoo.es](mailto:carolinansf@yahoo.es)

*A los que no perdieron la esperanza*



## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan González, director de esta tesis, a quien admiro profesionalmente y aprecio personalmente. Por darme la oportunidad de aprender a su lado, por confiar en mi, por su paciencia conmigo, su ilusión y su dedicación.

Al Dr. Berenguer, codirector de esta tesis por sus acertados comentarios.

Al Dr. Arnalich, codirector de esta tesis y Jefe de Servicio. Por su estímulo en la realización de este trabajo y por sus aportaciones desde su espíritu docente y científico.

A la Dra. Carmen Fernández Capitán, por ser mi ejemplo a seguir, por no dejar nunca de luchar, por apostar por mi.

Al Dr. José Camacho, "mi adjunto", por enseñarme a tener paciencia, por esperar de mi siempre lo mejor.

Al Dr. José Ramón Arribas, por todo lo que he aprendido a su lado, por ser como es.

Al Dr. José Ramón Paño, por su perseverancia, por sacar de mi siempre lo mejor, por creer en mi aun cuando ni yo lo hacía.

A la Dra. Dra. Marta Mora, por su fuerza que admiro, por marcar mi camino, por ayudarme siempre sin esperar nada a cambio. Por todas las horas juntas, y las que nos quedan.

A Emilia Condes, por su aporte al análisis estadístico de los datos de esta tesis, por su paciencia.

Al Grupo Español para el estudio del SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y a la Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (FIPSE). Este estudio ha sido realizado gracias a las becas FISPSE (Ref. 12185/01 y 12689/07) y registrado como el estudio GESIDA 5707.

A los coordinadores de los centros participantes, por haber contribuido a que este estudio se haga realidad.

A mis padres, por hacer de mi lo que hoy soy, por ser los que nunca me fallan.

A mi hermano, por ser siempre tan crítico conmigo y exigirme más.

A mis amigos, por las horas que les ha robado este trabajo.

A todos los pacientes que han participado, de forma altruista y desinteresada en este estudio. Por ser mi razón para mejorar día a día.



## INDICE GENERAL

<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>v</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABREVIATURAS Y SIMBOLOS .....</b>	<b>ix</b>
<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
<i>1. INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.....</i>	<i>2</i>
<i>1.1. Características biológicas del VHC.....</i>	<i>2</i>
<i>1.2. Epidemiología de la infección por el VHC.....</i>	<i>4</i>
<i>1.2.1. Importancia del problema .....</i>	<i>4</i>
<i>1.2.2. Factores de riesgo y vías de transmisión del VHC .....</i>	<i>6</i>
<i>1.3. Historia natural de la infección por el VHC .....</i>	<i>9</i>
<i>1.3.1. Historia natural de la infección aguda por el VHC.....</i>	<i>9</i>
<i>1.3.2. Historia natural de la infección crónica por el VHC.....</i>	<i>12</i>
<i>1.3.3. Factores relacionados con mayor riesgo de progresión de la hepatopatía crónica por el VHC.....</i>	<i>15</i>
<i>1.4. Diagnóstico de la infección por el VHC.....</i>	<i>15</i>
<i>1.4.1. Diagnóstico serológico.....</i>	<i>16</i>
<i>1.4.2. Diagnóstico virológico .....</i>	<i>17</i>
<i>1.4.3. Diagnóstico histológico: biopsia hepática .....</i>	<i>19</i>
<i>1.4.4. Diagnóstico no invasivo.....</i>	<i>21</i>
<i>1.5. Tratamiento de la infección por el VHC.....</i>	<i>22</i>
<i>1.5.1. Respuesta al tratamiento .....</i>	<i>23</i>
<i>1.5.2. Factores predictores de respuesta.....</i>	<i>23</i>
<i>1.5.3. Indicaciones y pautas de tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC.....</i>	<i>24</i>
<i>1.5.4. Contraindicaciones para el tratamiento de la hepatitis C .....</i>	<i>26</i>
<i>1.5.5. Nuevos tratamientos para la hepatitis C.....</i>	<i>27</i>
<i>2. INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....</i>	<i>29</i>
<i>2.1. Introducción .....</i>	<i>29</i>
<i>2.2. Epidemiología de la infección por el VIH en España .....</i>	<i>30</i>
<i>2.2.1. Factores de riesgo para la transmisión de la infección por el VIH.....</i>	<i>31</i>
<i>2.2.2. Características de las personas infectadas por el VIH .....</i>	<i>32</i>
<i>2.2.3. Morbilidad y mortalidad por el VIH.....</i>	<i>34</i>
<i>2.3. Historia natural de la infección por el VIH.....</i>	<i>34</i>
<i>2.4. Impacto del tratamiento antirretroviral en la historia natural de la infección por el VIH.....</i>	<i>36</i>
<i>2.5. Similitudes y diferencias entre el VIH y el VHC.....</i>	<i>38</i>
<i>3. COINFECCION VHC Y VIH.....</i>	<i>39</i>
<i>3.1. Epidemiología.....</i>	<i>39</i>
<i>3.2. Influencias mutuas de los virus VIH y VHC.....</i>	<i>42</i>
<i>3.2.1. Respuesta inmunológica frente al VHC en los pacientes coinfectados por el VIH... 42</i>	
<i>3.2.2. Replicación y transmisibilidad del VHC en los pacientes coinfectados por el VIH.. 42</i>	

3.2.3.	<i>Daño hepático en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC</i>	42
3.2.4.	<i>Historia natural de la infección por el VHC en los pacientes coinfectados por el VIH</i>	44
3.2.5.	<i>Historia natural de la infección por el VIH en los pacientes coinfectados por el VHC</i>	46
3.2.6.	<i>Tratamiento antirretroviral en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC</i>	46
3.3.	<i>Tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el VIH.</i>	47
3.4.	<i>Prevención de la infección por otros virus de hepatitis en el paciente coinfectado por el virus del VIH y la hepatitis C</i>	50
3.5.	<i>Trasplante hepático</i>	52
4.	<b>JUSTIFICACION DEL ESTUDIO</b>	54
	<b>HIPOTESIS</b>	<b>56</b>
	<b>OBJETIVOS</b>	<b>60</b>
1.	<i>OBJETIVOS PRINCIPALES</i>	62
2.	<i>OBJETIVOS SECUNDARIOS</i>	62
	<b>METODOLOGÍA Y POBLACIÓN ESTUDIADA</b>	<b>64</b>
1.	<i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	66
2.	<i>ETICA Y LEGISLACION</i>	66
3.	<i>POBLACION, CRITERIOS DE INCLUSION Y AMBITO DEL ESTUDIO</i>	66
4.	<i>SELECCIÓN DE PACIENTES Y RECOGIDA DE DATOS</i>	69
5.	<i>VARIABLES DEL ESTUDIO Y SU DEFINICIÓN</i>	70
5.1.	<i>Variables sociodemográficas</i>	70
5.2.	<i>Consumo de alcohol de forma habitual</i>	71
5.3.	<i>Consumo de otras drogas</i>	71
5.4.	<i>Determinaciones de laboratorio</i>	71
5.5.	<i>Variables relativas a la infección por VIH</i>	72
5.6.	<i>Variables relativas al tratamiento antirretroviral (TAR)</i>	72
5.7.	<i>Variables relacionadas con la infección por los virus de las hepatitis</i>	73
5.8.	<i>Variables relacionadas con la hepatopatía</i>	75
5.9.	<i>Variables relativas al tratamiento antiviral específico de la hepatopatía por VHC</i>	76
5.10.	<i>Indicación de considerar trasplante hepático</i>	78
6.	<i>MUESTRA Y CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL</i>	79
7.	<i>METODOLOGÍA ESTADÍSTICA Y ANALISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS</i>	80
	<b>RESULTADOS</b>	<b>84</b>
1.	<i>CARACTERISTICAS ACTUALES DE LA POBLACIÓN INFECTADA POR EL VIH</i>	86
1.1.	<i>Características sociodemograficas</i>	86
1.2.	<i>Características relativas a la infección por el VIH</i>	87
1.3.	<i>Hábitos tóxicos y consumo de drogas</i>	88
1.4.	<i>Prevalencia de los virus de hepatitis en los pacientes infectados por el VIH</i>	89

2. ESTUDIO DE LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH Y EL VHC .....	90
2.1. Prevalencia de la coinfección por el VHC en los pacientes infectados por el VIH .....	90
2.2. Factores de riesgo para la transmisión del VHC.....	92
2.3. Distribución de genotipos del VHC.....	92
2.4. Características sociodemográficas de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC . .....	93
2.5. Hábitos tóxicos y consumo de drogas entre los pacientes coinfectados.....	94
2.6. Estimación del tiempo medio de infección por el VHC.....	96
2.7. Características clínicas relativas a la infección por el VIH.....	96
2.7.1. Tratamiento antirretroviral.....	97
2.7.1.1. Hepatotoxicidad.....	98
2.7.2. Diagnóstico de infección por el VIH en los pacientes coinfectados por el VHC.....	98
2.8. Características analíticas principales .....	99
2.9. Seroprevalencia de otras infecciones de los virus de hepatitis en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC .....	101
2.10. Vacunación de otros virus de hepatitis en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC.....	102
3. ESTUDIO DE LA HEPATOPATIA CRONICA EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH CON COINFECCION ACTIVA POR EL VHC .....	103
3.1. Estudio de la fibrosis hepática .....	103
3.1.1. Biopsia hepática.....	103
3.1.2. Elastografía transitoria medida por FIBROSCAN®.....	105
3.2. Prevalencia de cirrosis hepática .....	106
3.3. Estadio de Child-Pugh.....	106
3.4. Indicación de tratamiento frente al VHC .....	107
3.4.1. Pacientes que cumplen criterios mínimos de recomendación de tratamiento en pacientes con hepatitis crónica por el VHC no coinfectados por el VIH.....	107
3.4.2. Pacientes que cumpliendo criterios estándar mínimos de recomendación de tratamiento, son considerados candidatos a dicho tratamiento por presentar adecuado control de la infección por el VIH y no existir contraindicación para el mismo.....	109
3.4.3. Pacientes que cumpliendo criterios para ofrecer el tratamiento frente al VHC, se les ha propuesto iniciarlo y lo han hecho .....	110
3.5. Evaluación de la respuesta a tratamiento .....	114
3.6. Indicación de trasplante hepático.....	114
<b>DISCUSION .....</b>	<b>116</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>134</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>138</b>

<b>ANEXOS.....</b>	<b>184</b>
<i>ANEXO A: RELACION DE CENTROS PARTICIPANTES Y CODIGO DE PARTICIPACIÓN</i>	<i>186</i>
<i>ANEXO B: DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....</i>	<i>187</i>
<i>ANEXO C: APROBACION DEL COMITÉ ETICO Y DE INVESTIGACIONES CLINICAS.....</i>	<i>190</i>
<i>ANEXO D: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....</i>	<i>191</i>
<i>ANEXO E: NORMAS PARA EL CÁLCULO DEL CONSUMO MEDIO DIARIO DE ALCOHOL .....</i>	<i>204</i>
<i>ANEXO F: CLASIFICACION DE LA INFECCION POR EL VIH PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES .....</i>	<i>205</i>
<i>ANEXO G: ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL CDC DE 1993.....</i>	<i>206</i>
<i>ANEXO H: ESTADIO DE CHILD-PUGH PARA LA VALORACIÓN FUNCIONAL Y PRONÓSTICA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.....</i>	<i>207</i>
<i>ANEXO I: SISTEMA METAVIR PARA LA CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD HISTOLÓGICA EN LA HEPATITIS CRÓNICA .....</i>	<i>208</i>
<i>ANEXO J: ÍNDICE DE KNOPELL PARA LA CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD HISTOLÓGICA EN LA HEPATITIS CRÓNICA .....</i>	<i>209</i>

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS QUE INVESTIGAN LA HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C CRÓNICA. ....	14
TABLA 2. ESTIMACIONES DE LA EPIDEMIA DEL VIH Y SIDA EN ESPAÑA A FINALES DE 2012 .....	33
TABLA 3. CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH.....	48
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN INFECTADA POR EL VIH EN LAS COHORTES 1 Y 2. COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DE 2002. ....	86
TABLA 5. CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LAS COHORTES 1 Y 2. COMPARACIÓN CON LOS DATOS DE 2002. ....	87
TABLA 6. HÁBITOS TÓXICOS DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH. COMPARACIÓN CON LOS DATOS DE 2002. .....	88
TABLA 7. EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE COINFECCIÓN POR EL VHC EN LAS COHORTES 1 Y 2. ....	90
TABLA 8. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES COINFECTADOS EN AMBAS COHORTES. COMPARACIÓN CON LOS PACIENTES MONOINFECTADOS Y CON LOS COINFECTADOS DE 2002. ....	94
TABLA 9. HABITOS TÓXICOS DE LOS PACIENTES COINFECTADOS EN 2002 Y 2010 EN AMBAS COHORTES. COMPARACIÓN CON LOS PACIENTES MONOINFECTADOS.....	95
TABLA 10. ESTADIO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO Y CONTROL DE LA REPLICACIÓN EN LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH Y EL VHC. COMPARACIÓN EVOLUTIVA CON LOS PACIENTES COINFECTADOS EN 2002 Y CON LOS PACIENTES MONOINFECTADOS. ....	97
TABLA 11. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH Y EL VHC...	99
TABLA 12. RELACIÓN ENTRE FIBROSIS Y GENOTIPO DE VHC, NADIR DE CD 4, TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VHC Y ESTADIO DEL VIH EN LA COHORTE 1.....	105
TABLA 13. RELACIÓN ENTRE FIBROSIS Y GENOTIPO DEL VHC, NADIR DE CD4, TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VHC Y ESTADIO DEL VIH EN LA COHORTE 2.....	105
TABLA 14. CRITERIOS DE TRATAMIENTO Y DATOS DE HEPATOPATÍA EN LAS COHORTES 1 Y 2, EN LOS AÑOS 2002 Y 2010.....	108
TABLA 15. CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO.....	114



## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ESTRUCTURA DEL VHC Y PROTEÍNAS CODIFICADAS. ....	2
FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE LOS GENOTIPOS DEL VHC .....	4
FIGURA 3. PRONÓSTICO DE LOS CASOS INCIDENTES ANUALES DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA (DCC), CARCINOMA HEPATOCELULAR (HCC), TRASPLANTES DE HÍGADO Y MUERTES ASOCIADAS CON LAS PERSONAS CON HEPATITIS C CRÓNICA Y CIRROSIS HEPÁTICA NO EN LOS ESTADOS UNIDOS EN 2005. ....	6
FIGURA 4. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VHC. ....	6
FIGURA 5. EFICACIA DE LAS DISTINTAS PAUTAS DE TRATAMIENTO ESPECIFICO FRENTE AL VHC EN FUNCIÓN DEL GENOTIPO.....	26
FIGURA 6. DIANAS TERAPEÚTICAS EN EL VHC. ....	27
FIGURA 7. MOLÉCULAS EN ESTUDIO PARA EL TRATAMIENTO DEL VHC SEGUN SU FASE DE DESARROLLO. ....	28
FIGURA 8. EVOLUCIÓN PREVISIBLE DE LA TERAPÉUTICA DEL VHC EN LOS PRÓXIMOS AÑOS.....	28
FIGURA 9. IMPACTO POTENCIAL SOBRE EL FUTURO DE LA MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INFECCIÓN POR VHC .....	29
FIGURA 10. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN VIH EN ESPAÑA. ....	33
FIGURA 11. EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN VIH SIN TRATAMIENTO. ....	35
FIGURA 12. DESARROLLO TEMPORAL DE LOS DIFERENTES ANTIRRETROVIRALES. ....	37
FIGURA 13. EXPOSICIÓN A LOS VIRUS HEPATITIS EN LAS COHORTES 1 Y 2 EN LOS AÑOS 2002 Y 2010.....	89
FIGURA 14. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH Y EL VHC EN LAS COHORTES 1 Y 2, SEGÚN LOS AÑOS DE ESTUDIO. ....	91
FIGURA 15. RELACIÓN ENTRE LA CONDUCTA DE RIESGO ADVP Y LA INFECCIÓN POR EL VHC EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH EN AMBAS COHORTES.....	92
FIGURA 16. DIFERENCIAS EN LOS GENOTIPOS VIRALES DEL VHC EN LAS COHORTES 1 Y 2, TANTO EN 2002 COMO EN 2010. ....	93
FIGURA 17. AÑO DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC. ....	96
FIGURA 18. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LAS COHORTES 1 Y 2. ....	98
FIGURA 19. AÑO DEL DIAGNÓSTICO DEL VIH EN LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VHC. ....	99
FIGURA 20. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS Y LA EXISTENCIA DE INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC EN LA COHORTE 1. ....	100
FIGURA 21. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS Y LA EXISTENCIA DE INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC EN LA COHORTE 2. ....	100
FIGURA 22. EXPOSICIÓN AL VHA, AL VHB Y AL VHD EN LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH Y EL VHC EN LA COHORTES 1 Y 2, COMPARACIÓN CON 2002.....	101
FIGURA 23. PORCENTAJE DE PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH Y EL VHC, QUE SIENDO SUSCEPTIBLES SON VACUNADOS EN CADA COHORTE, EN 2002 Y 2010.....	102
FIGURA 24. PORCENTAJE DE PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH Y EL VHC, QUE SIENDO SUSCEPTIBLES SON VACUNADOS FRENTE AL VHB.....	103

FIGURA 25. BIOPSIA HEPÁTICA: PORCENTAJE DE PACIENTES CON FIBROSIS EN 2002 Y 2010. ....	104
FIGURA 26. PREVALENCIA DE CIRROSIS HEPÁTICA EN LA POBLACIÓN INFECTADA POR EL VIH Y COINFECTADOS POR EL VHC, EN 2002 Y 2010. ....	106
FIGURA 27. ESTADIO DE CHILD-PUGH EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR EL VHC .....	107
FIGURA 28. CAUSAS DE NO INDICACIÓN DE TRATAMIENTO ANTI-VHC EN AMBAS COHORTES.....	109
FIGURA 29. CAUSAS DE NO INDICACIÓN DE TRATAMIENTO ANTI-VHC, EN LAS COHORTES 1 Y 2 EN LOS AÑOS 2002 Y 2010. ....	110
FIGURA 30. TRATAMIENTO ESPECIFICO FRENTE AL VHC EN LA COHORTE 1. ....	112
FIGURA 31. TRATAMIENTO ESPECIFICO FRENTE AL VHC EN LA COHORTE 2. ....	113
FIGURA 32. COMPARACIÓN DE LOS CAMBIOS MÁS SIGNIFICATIVOS DETECTADOS EN EL ESTUDIO 2002-2010, EN AMBAS COHORTES.....	115



## **ABREVIATURAS Y SIMBOLOS**

---

ADN: Acido desoxirribonucleico

ADVP: Adicción a drogas por vía parenteral

ALT/GPT: Alanina aminotransferasa

AntiHBc: Anticuerpos frente al antígeno del core del virus de la hepatitis B

AntiHBe: Anticuerpos frente al antígeno e del virus de la hepatitis B

AntiHBs: Anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

AntiVHA: Anticuerpos frente al virus de la hepatitis A

AntiVHC: Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C

AntiVHD: Anticuerpos frente al virus de la hepatitis delta

ARN: Ácido ribonucleico

AST/GOT: Aspartato aminotransferasa

ARV: Antirretroviral

AZT: Zidovudina

bADN: ADN ramificado (*branched DNA*)

BT: bilirrubina total

CoRIS: Cohorte de la Red de Investigación en SIDA

CRD: cuaderno de recogida de datos

CT: colesterol total

ddC: Zalcitavina

ddI: Didanosina

dl: Decilitro

d4T: Estavudina

EEUU: Estados Unidos

EGB: Enseñanza General Básica

ESO: Enseñanza Secundaria Obligatoria

ELISA: *Enzyme-linked immunoabsorbent assay*

FA: Fosfatasa alcalina

g: Gramo

GESIDA: Grupo de Estudio del SIDA (SEIMC)

GESITRA: Grupo de Estudio de las Infecciones en Trasplantados

GGT: Gammaglutamiltranspeptidasa

HAI: *Histological Activity Index*

HBeAg: Antígeno e del virus de la hepatitis B

HBsAg: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

HSH: Hombres que practican sexo con otros hombres

IFN: Interferón

IgGVHA: Anticuerpos frente al virus de la hepatitis A (inmunoglobulinas G)

IL28B: Interleucina 28B

IMC: Índice de masa corporal

l: litro

mg: Miligramo

μl: Microlitro

ml: Mililitro

NK: células *natural killers*

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

PCR: *Polimerase chain reaction*

PCRVHC: Determinación de la viremia del virus de la hepatitis C mediante PCR

PEG-IFN: Interferón pegilado

pg: Picogramo

PNS: Plan Nacional sobre el SIDA

RBV: Ribavirina

RIBA: *Recombinant immunoblot assay*

RVS: Respuesta viral sostenida

S: Semanas

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SIDA: Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

SNC: Sistema nervioso central

SNP: secuencia de polimorfismo

TAR: Tratamiento antirretroviral

TG: triglicéridos

3TC: Lamivudina

TMA: *Transcription mediated amplification*

UI: Unidades internacionales

VHA: Virus de la hepatitis A

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VHD: Virus de la hepatitis delta

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

**EVOLUCION DE LAS CARACTERISTICAS  
CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA  
COINFECCION POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE  
LA HEPATITIS C EN LA POBLACION ESPAÑOLA  
2010.**



# INTRODUCCION

---





## 1. INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

### 1.1. Características biológicas del VHC

El virus de la hepatitis C (VHC) fue descrito por primera vez en 1975[1], y secuenciado en 1989[2], permitiendo entonces el desarrollo las pruebas serológicas para su diagnóstico[3].

Pertenece al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae* y ha sido reconocido como la causa principal de hepatitis post-transfusional. Se han identificado hasta 11 diferentes genotipos con múltiples subtipos cada uno, que se han correlacionado con diversas áreas geográficas y diferente nivel de respuesta al tratamiento con interferón.

Es un virus ARN de cadena simple, de aproximadamente 9500 nucleótidos que codifica múltiples proteínas estructurales y no estructurales[4](Figura 1) y que a diferencia del virus VIH no necesita integrarse dentro del genoma celular para poder replicarse. Esto hace que la erradicación del VHC espontáneamente o mediante tratamiento sea posible.

Una característica significativa de la infección por el VHC es su diversidad genética, como consecuencia de la ausencia de corrección de pruebas en la actividad ARN-polimerasa dependiente del ARN, y el alto nivel de replicación viral durante su ciclo de vida (aproximadamente  $10^{11-12}$  viriones al día) [5].

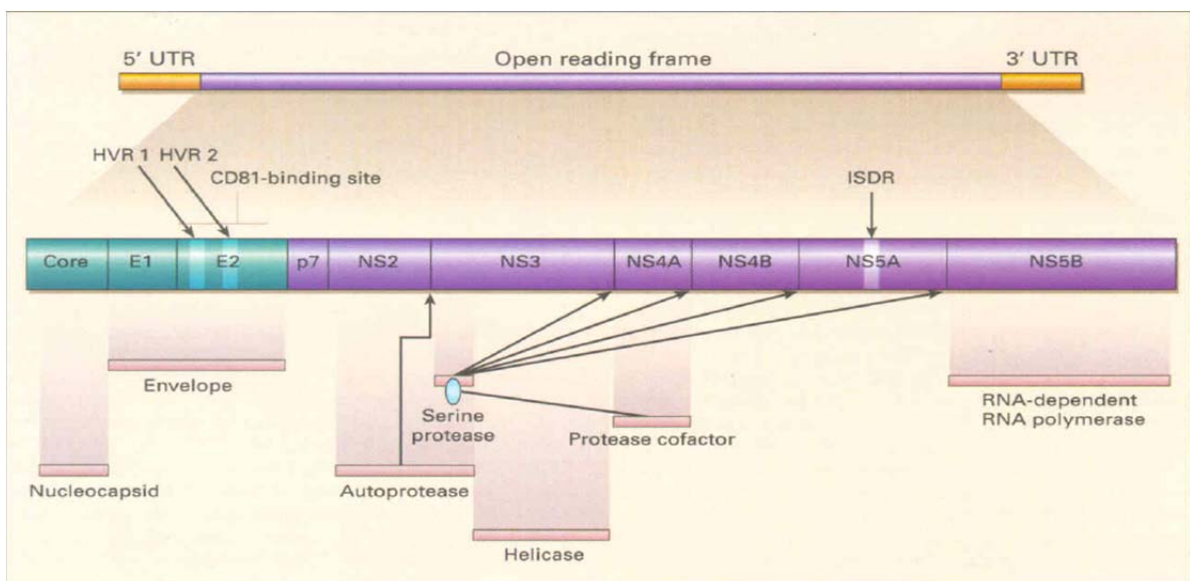


Figura 1. Estructura del VHC y proteínas codificadas.

La frecuencia media de alteraciones de nucleótidos que se producen en el ARN del VHC se calcula aproximadamente entre  $1,46 \times 10^3$  -  $1,96 \times 10^3$  sustituciones por año y nucleótido. Como resultado, los clones del VHC en cada paciente invariablemente muestran una diversidad poblacional con un alto grado de heterogeneidad genética[6].

La consecuencia evolutiva a largo plazo de la gran acumulación y fijación de mutaciones es la generación de grupos genéticamente diferenciados o genotipos. La diversidad genotípica se asocia con diferente sensibilidad a los antivirales.

La colección de virus en una población de genomas estrechamente relacionados pero no idénticos se conoce como una cuasiespecie, y la población viral dominante puede estar evolucionando como resultado de su capacidad replicativa y de presiones de selección inmunológicas concurrentes que conducen selección clonal[7,8]. Es razonable suponer que la patogénesis viral y la sensibilidad al tratamiento se van a ver afectados por la generación de mutantes de escape a través de la evasión inmune y la modificación de las características de virulencia por los tratamientos antivirales[9]. Así, ciertas mutaciones virales tienen implicaciones importantes para la patogénesis de la enfermedad viral y la sensibilidad a la terapia antiviral.

La clasificación actual fue iniciada por Simmonds y distingue hasta 11 genotipos[10]. Dentro de cada genotipo, existen subtipos, que son variantes de la secuencia de nucleótidos muy relacionadas y se numeran por orden alfabético con números arábigos según el orden de descubrimiento, y su homología suele ser menor del 60%. Los subtipos se identifican con letra minúscula y su homología oscila entre el 75 y el 85%.

Existen diferencias entre los genotipos en cuanto a su distribución geográfica (Figura 2), la frecuencia con que se transmiten por las diferentes vías, la sensibilidad a la respuesta al tratamiento antiviral, etc. Los genotipos 1,2 y 3 y sus subtipos están distribuidos por todo el mundo, siendo el subtipo 1b el más prevalente en los países de Asia y Europa. El genotipo 4 es el más frecuente en

África, especialmente en Egipto y el genotipo 5 en Sudáfrica. El genotipo 6 ha sido encontrado fundamentalmente en el Sudeste Asiático. El subtipo 1a y sobretodo el 1b se han relacionado con peor respuesta al tratamiento con interferón que el resto de subtipos.

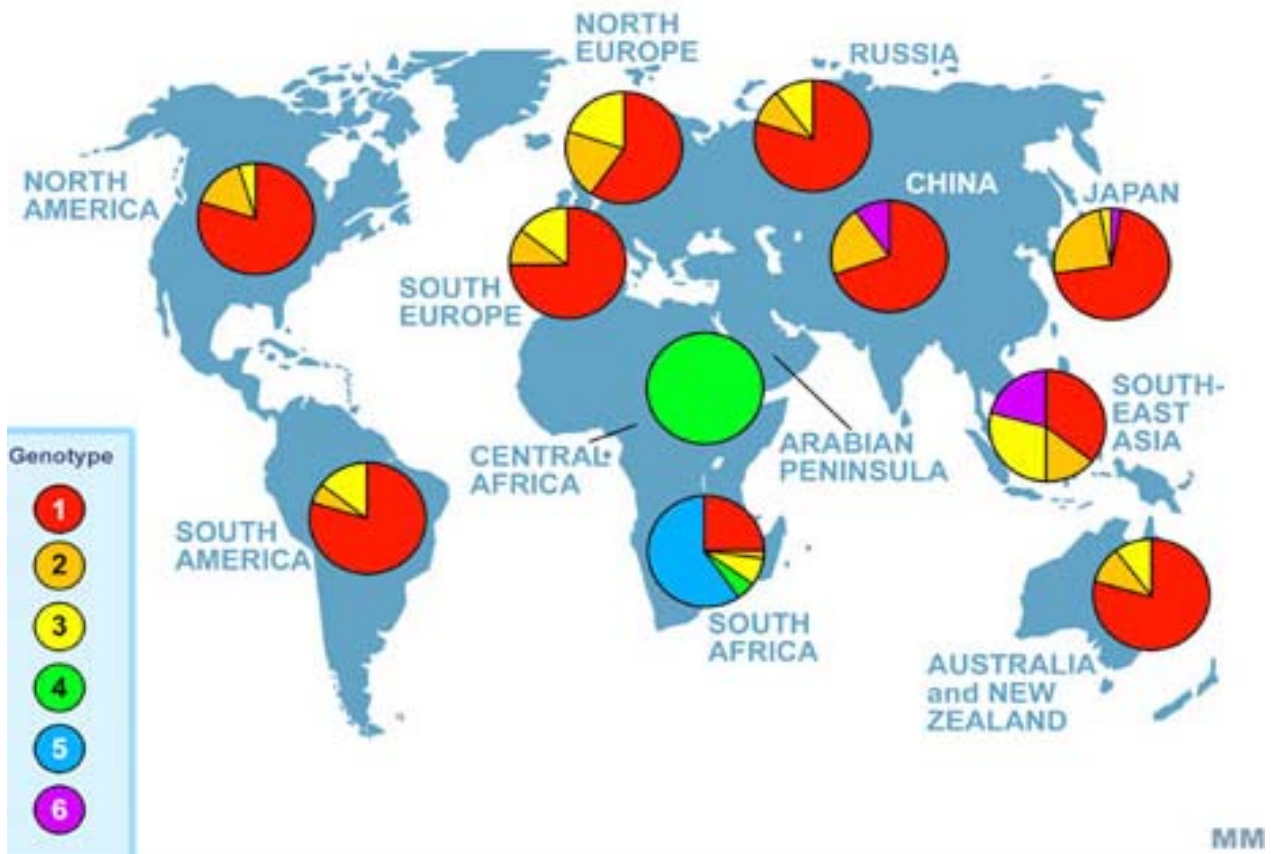


Figura 2. Distribución mundial de los genotipos del VHC (Fuente OMS 2009).

## 1.2. Epidemiología de la infección por el VHC

### 1.2.1. Importancia del problema

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su último informe de Julio de 2012, se calcula que cada año se infectan con este virus entre 3 millones y 4 millones de personas en el mundo.

En 2004, el Grupo de Trabajo sobre la Hepatitis C, que actúa como un consultor de la OMS, estimaba que la prevalencia mundial es ligeramente inferior al 2,2% lo que supone unos 130 millones de individuos. Se estima que la hepatitis C es la causa del 27 % de la cirrosis y el 25% de los hepatocarcinomas en todo el mundo. Cada año mueren más de 350000 personas por causa de enfermedades

hepáticas vinculadas con la hepatitis C, suponiendo más del 20% de las muertes por enfermedad hepática[11], siendo el VHC la causa más frecuente de hepatopatía crónica[12].

La infección por el VHC tiene una distribución universal, aunque su prevalencia es variable en función del área geográfica[13]. La prevalencia más baja de VHC varía entre el 0,01% al 0,1% en países como el Reino Unido o Escandinavia, mientras que la prevalencia más alta de 15% al 20% la encontramos en Egipto[14].

En España, aunque no hay datos globales, disponemos de la información proporcionada por diversos estudios poblacionales[15-17]. De ellos se puede estimar una prevalencia de la infección por el VHC en la población general en España entre el 0,5% y el 2,4%. Cifras muy similares a las de otros países europeos[18].

Existen grupos de población de alto riesgo en los que la prevalencia es muy superior, entre ellos destacan los pacientes en hemodiálisis con prevalencias entre el 20% y el 30% según las series[19,20] y los adictos a drogas por vía parenteral cuyas tasas oscilan entre el 50% y el 90%[18,21-23].

En los últimos años, la incidencia de nuevas infecciones por el VHC ha disminuido en un 80%[12]. Sin embargo, las complicaciones derivadas de la hepatopatía crónica, aumentarán su incidencia y por tanto la morbimortalidad asociada, salvo que el diagnóstico precoz y el tratamiento específico supongan un impacto favorable en la historia natural de esta infección[21,24-27]. Fenómeno esperable tanto en la población general como en los pacientes coinfectados por en VIH y el VHC.

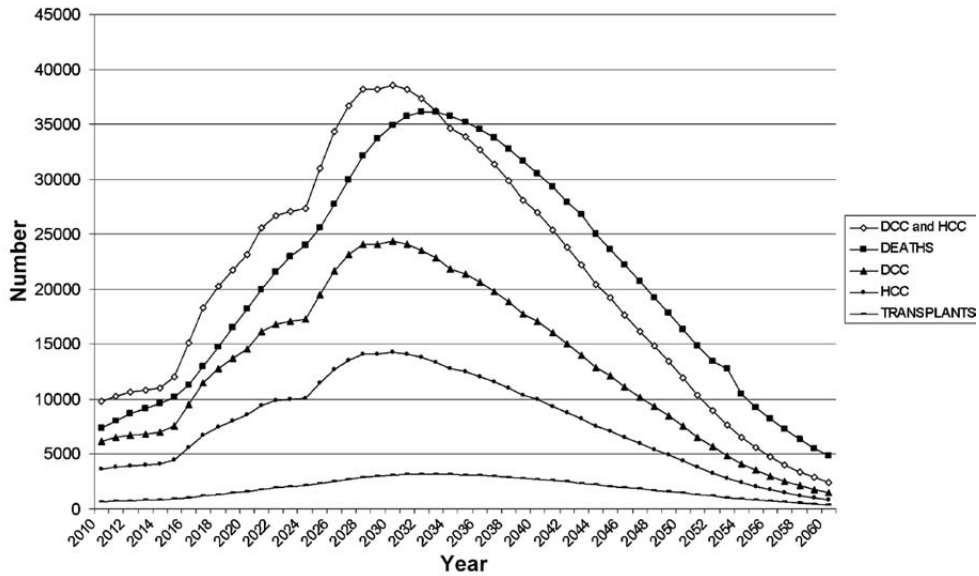


Figura 3. Pronóstico de los casos incidentes anuales de la cirrosis descompensada (DCC), carcinoma hepatocelular (HCC), trasplantes de hígado y muertes asociadas con las personas con hepatitis C crónica y cirrosis hepática no en los Estados Unidos en 2005[28].

1.2.2. Factores de riesgo y vías de transmisión del VHC

La importancia relativa de las vías de transmisión del VHC ha variado en las últimas décadas. Antes de 1985 aproximadamente el 40% de los casos de hepatitis C eran secundarios al uso de hemoderivados[29]. Posteriormente y gracias al cribado sistemático para la detección del VHC en los bancos de sangre, esta vía ha ido descendiendo convirtiéndose la adicción a drogas por vía parenteral, en el mecanismo de transmisión más importante (Figura 4).

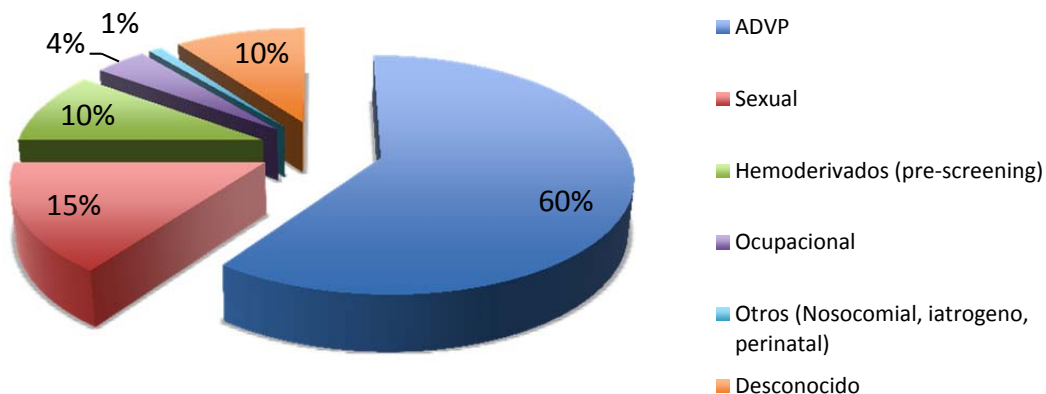


Figura 4. Mecanismos de transmisión del VHC. (Fuente CDC)

- Adicción a drogas por vía parenteral: Constituye actualmente el principal factor de riesgo para la transmisión del VHC, aproximadamente el 60% de

las hepatitis C han sido adquiridas por esta vía. En este grupo se ha demostrado una mayor prevalencia del genotipo 3 que en la población general infectada por el VHC[30-32]. El riesgo de infección aumenta con la duración de la adicción, siendo aproximadamente de un 80% cuando ésta es superior a un año[33,34]. Es por esto, que habitualmente se asume como año de infección por el VHC el mismo que el del comienzo en el uso de drogas por vía parenteral.

- Transmisión por sangre y hemoderivados: Previamente a 1980, la transfusión sanguínea era responsable de hasta el 40% de los casos de hepatitis no A no B. Con la aplicación de pruebas de cribado actualmente, esa posibilidad es prácticamente inexistente. Es a partir de 1991, momento en el que se introduce como prueba de cribado las técnicas de ELISA (*enzyme-linked immunoasorbent assay*) de segunda generación, cuando el riesgo de infección por el VHC asociado a transfusión es de un caso por cada 10000 a 100000 unidades de sangre transfundida[35,36]. La introducción de técnicas de detección moleculares basadas en la identificación de material genético del VHC reducen aún más las tasas de transmisión[37]. También los factores de coagulación han dejado de ser vehículo de transmisión del VHC, mediante la inactivación del mismo. Los pacientes hemofílicos que fueron transfundidos con concentrados de factor no tratado tienen unas tasas de prevalencia del 85%-98%, más altas que las de cualquier otro grupo[38,39].
- Transmisión por vía sexual: El riesgo de transmisión por vía sexual ha sido en el pasado mal evaluado y cuantificado. En la actualidad esta vía supone aproximadamente el 15% de las infecciones por el VHC. En los últimos años han sido descritos varios brotes de infección por VHC en pacientes homosexuales coinfectados por el VIH[40-44]. Este tipo de pacientes forman parte de grupos de riesgo encuadrados en redes sociales concretas. Sin embargo, el impacto de estas epidemias localizadas sobre la incidencia de la infección por el VHC en general así como las tendencias a largo plazo son aun desconocidas[45-48]. La prevalencia en parejas

estables de pacientes infectados por el VHC es cercana al 2%[49]. En poblaciones de riesgo como trabajadoras del sexo o varones homosexuales la tasa de seroprevalencia varia entre el 3% y el 8%. Estas cifras de seroprevalencia son inferiores a las observadas en estas poblaciones para el VHB y el VIH, que se sitúan en torno al 30%[50,51]. El riesgo de transmisión por vía sexual aumenta con la duración de la relación, la carga viral, el estadio de la enfermedad y la coinfección por el VIH. También es más eficaz la transmisión de varón a mujer[52].

- Transmisión materno-fetal: La tasa de transmisión vertical del VHC varia entre el 2% y el 10% según las series publicadas, aumentando hasta el 15% en el caso de madres coinfectadas por el VIH[53-57]. Se ha propuesto que la causa de este aumento en la transmisión se debe a cargas virales del VHC elevadas secundarias a la inmunosupresión por el VIH[58,59]. Ahora bien, en 2005 se publicó un estudio en el que, a pesar de objetivarse mayor riesgo de transmisión vertical VHC en aquellos casos de coinfección VIH, este efecto no mostró significación estadística en el análisis multivariante[60].

Debido a que la tasa de transmisión es muy baja y que no existen medidas terapéuticas específicas aplicables, no hay recomendaciones formales encaminadas a disminuir la transmisión vertical del VHC, excepto cuando estas medidas se indiquen por patologías concomitantes como es el caso de la coinfección por el VIH.

- Otras vías de transmisión: La inhalación de cocaína por vía intranasal se ha relacionado con la transmisión del VHC[61].

Otras practicas como la acupuntura, el tatuaje o los “piercings” se han sugerido como factores de riesgo de transmisión parenteral del VHC, especialmente si los procedimientos no han sido realizados en unas condiciones de asepsia adecuadas, aunque el riesgo de transmisión por estas vías no esta bien cuantificado[62-64].

La presencia del VHC en secreciones (lagrimas, saliva, orina) y la alteración de las barreras mucocutáneas pueden también representar un

factor de riesgo. Algunos estudios han sugerido la transmisión intrafamiliar, no sexual, del VHC bien por la saliva o por el empleo común de utensilios personales (cuchillas, cepillos de dientes)[65].

En conclusión, el mecanismo principal de transmisión del VHC es la exposición directa a sangre infectada por vía parenteral. Los factores de riesgo claramente establecidos para la infección por el VHC son el uso de drogas por vía parenteral, la transfusión de hemoderivados antes de 1990 y la hemodiálisis. En la mayoría de las personas infectadas por el VHC es posible identificar un factor de riesgo.

### **1.3. Historia natural de la infección por el VHC**

La historia natural de la infección por el VHC es quizá uno de los aspectos menos conocidos de esta enfermedad, dado que en la mayoría de los casos el curso es asintomático y por tanto es difícil establecer el tiempo de infección. En las últimas décadas se han producido importantes avances en el conocimiento de esta historia natural, motivados fundamentalmente por un mejor conocimiento epidemiológico y una mejora en la metodología diagnóstica que han permitido que la detección de la infección sea cada vez más precoz.

El VHC comparte con el VIH similitudes desde el punto de vista de la dinámica de la infección y por tanto en cuanto a su historia natural.

#### **1.3.1. Historia natural de la infección aguda por el VHC**

Los pacientes suelen adquirir el VHC principalmente a través del contacto con la sangre. Entre los 7 a 21 días después de la infección el ARN del VHC comienza a ser detectable en el suero[66-68], aunque se han descrito periodos de incubación más largos[68].

Los niveles de ARN del VHC aumentan rápidamente después de la infección como expresión de la replicación del virus en el hepatocito. De cuatro a doce semanas más tarde las cifras de ALT se elevan como expresión de la lesión hepática secundaria a la infección[69]. Los niveles de ALT con frecuencia alcanzan valores de más de diez veces el límite superior de la normalidad con



elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica[70,71]. Una minoría de pacientes presentarán síntomas clínicos coincidiendo con la elevación de transaminasas[67,72,73]. En algunos estudios se ha descrito que hasta un 81% de los pacientes en fase aguda de la infección presentan síntomas[44,71,74], pero la mayoría de los estudios describen que entre el 60% y 80% de los pacientes, permanecerán asintomáticos en esta fase. Por ello muchas personas infectadas no serán conscientes de su enfermedad hasta que desarrollen manifestaciones clínicas de hepatopatía crónica. Se han publicado también casos aislados de una evolución fulminante de la hepatitis C aguda, en estos casos se suele presentar como insuficiencia hepática aguda grave y ocurre con mayor frecuencia cuando existe coinfección por otros virus[75-77]. Paralelamente al desarrollo de síntomas y/o elevación de las transaminasas se observa la aparición de anticuerpos específicos en suero (antiVHC), generalmente entre los 32 a 46 días posteriores a la infección[70]. En el caso de los pacientes inmunocomprometidos, este periodo puede prolongarse hasta las 12 a 48 semanas. Sin embargo la detección del ARN del VHC suele ser mucho más precoz, pudiendo incluso detectarse a la semana de la exposición al virus. Por esto, la detección de VHC RNA se recomienda en todos los pacientes con hepatitis aguda que presentan disminución de respuestas inmunes [77,78].

En los pacientes que erradican de forma espontánea la infección se observa en los meses siguientes la normalización de las transaminasas, la desaparición del ARN del VHC del suero y tejido hepático[79] y la persistencia de los anticuerpos antiVHC, cuyo título puede disminuir e incluso desaparecer tras varios años[80]. Se estima que sólo entre un 15% y un 25% de los pacientes infectados por el VHC presentarán una infección autolimitada. Desafortunadamente, entre el 54-86% de los pacientes adultos expuestos al VHC establecerán una infección crónica, definida como la persistencia de ARN del VHC seis meses después de la transmisión viral[81,82].

No está claro aún por qué solo algunos pacientes logran la erradicación viral espontánea de forma sostenida aunque se han identificado algunos factores que pueden influir en el control de la replicación. La mujeres aclaran la hepatitis

C aguda hasta dos veces más frecuentemente que los hombres. El mecanismo subyacente a este hallazgo se ha relacionado con un mayor nivel de estrógenos[83,84]. Curiosamente, la respuesta al tratamiento con PEG-IFN/RBV en mujeres premenopaúsicas es también mayor en comparación con los hombres[85]. A diferencia de la infección por el VHB, la transmisión de la infección a una edad más temprana podría facilitar la eliminación del virus. Sin embargo, los datos publicados sobre el papel de la edad en la cronificación de la infección son controvertidos[86-88]. Un curso sintomático de la hepatitis aguda puede ser predictivo de la eliminación del virus, lo que sugiere una mayor respuesta inmune en los pacientes con manifestaciones clínicas[89,90]. De hecho diversos estudios han demostrado asociación entre la respuesta de las células T y el aclaramiento de la hepatitis C aguda[91]. También las células *Natural Killers* (NK) tienen un papel importante en el aclaramiento de la hepatitis C aguda[91-93]. Recientemente, se ha comenzado a estudiar el papel de los polimorfismos de los nucleótidos (SNP) de la interleucina 28B (IL28B) en la hepatitis C. El gen de la IL28B está localizado en el cromosoma 19 y codifica el interferón-lambda-3. El polimorfismo en la región (rs12979860 CC) predice la respuesta a la terapia basada en el PEG-interferón alfa y también se relaciona con la eliminación espontánea del VHC[94-97], aunque la asociación entre el aclaramiento del VHC y el genotipo de la IL28B puede diferir entre sujetos sintomáticos y asintomáticos[96]. El papel de los diferentes SNP en la región IL28B es actualmente un asunto a debate, necesitándose más estudios para aclarar el valor de genotipo IL28B en la hepatitis C aguda y si las decisiones de tratamiento puede basarse en los distintos SNPs en el gen IL28B[98].

La alta tasa de cronificación del VHC se debe en gran parte a la gran diversidad genética del virus. Sólo cuando la respuesta inmunológica, especialmente la respuesta de linfocitos T citotóxicos, es suficientemente rápida, potente y completa, se puede controlar la replicación del virus y posibilitar la erradicación de la infección por el VHC. Esto no ocurre en la mayor parte de los casos. Sin embargo, a diferencia de la infección por el VIH la erradicación del VHC espontáneamente o mediante tratamiento es posible, debido a que el VHC

no necesita ser integrado en el genoma celular para replicarse. Cuando la respuesta inmunológica es capaz de eliminar todas las células en las que el VHC está replicando, la infección no puede reactivarse y en consecuencia al no existir un reservorio celular con virus integrado, la infección es erradicada.

### **1.3.2. Historia natural de la infección crónica por el VHC**

La persistencia de la infección por el VHC tras la fase aguda conduce al desarrollo de una hepatitis crónica en diferentes grados o estadios evolutivos, y eventualmente al desarrollo de cirrosis hepática y/o hepatocarcinoma. Una vez que la infección crónica por el VHC se ha establecido, el aclaramiento del VHC espontáneo ocurre raramente. El curso individual de la enfermedad hepática es muy variable. Los pacientes pueden presentar síntomas como malestar abdominal, náuseas, astenia, mialgias, artralgias o pérdida de peso. Sin embargo, todos estos signos clínicos son poco característicos y no se asocian con la gravedad del daño hepático. La mayoría de los síntomas relacionados con la hepatopatía están restringidos a la cirrosis hepática avanzada.

La infección crónica por el VHC también puede causar manifestaciones extrahepáticas. Hasta un 40-74% de los pacientes con infección por el VHC desarrollarán al menos una manifestación extrahepática durante su vida[99]. La afectación extrahepática puede ser la manifestación clínica principal de la infección por el VHC y puede determinar el pronóstico global de la enfermedad. El trastorno más relacionado con la infección por VHC es la crioglobulinemia mixta y su manifestación clínica más relevante es la glomerulonefritis membranoproliferativa, que aparece en el 30-36% de los casos y aumenta significativamente la mortalidad además de complicar el tratamiento antiviral[100].

El VHC también parece influir en el sistema metabólico. La prevalencia de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 está aumentada en los pacientes con infección crónica por el VHC[101] mejorando el metabolismo de la insulina después de la exitosa erradicación del VHC[102,103]. La resistencia a la insulina tiene un impacto considerable en el curso natural de la infección crónica por el

VHC, conduciendo a una progresión más rápida de la fibrosis hepática y una mayor prevalencia de hepatocarcinoma[104,105]. El VHC parece afectar también a los lípidos, detectándose en estos pacientes menores niveles séricos de colesterol y triglicéridos. Por otro lado hay algunos datos que sugieren un aumento en la tasa de placas de ateroma carotideas[106], aunque el riesgo total de aterosclerosis no parece diferir del de los individuos VHC negativos[107].

Otra manifestación extrahepática importante de la infección por el VHC es la afectación del sistema nervioso central (SNC). Cerca del 20-80% de los pacientes con infección crónica por VHC desarrollan fatigabilidad en algún momento, también pueden desarrollar síndromes depresivos o deterioro cognitivo, independientemente de la fase de la enfermedad hepática[108], que se relaciona con la disfunción cerebral y neuroinflamación inducida por el VHC[109].

La manifestación cutánea más frecuente en los pacientes infectados por el VHC es el desarrollo de porfiria cutánea tarda, que afecta entre el 1 y el 5% de los pacientes, asociada a una disfunción en el metabolismo del hierro[110].

La complicación más temida de la infección crónica por el VHC es la morbi-mortalidad relacionada con la hepatopatía, cirrosis y posterior desarrollo de hepatocarcinoma. Los estudios publicados en los últimos veinte años han mostrado resultados muy diferentes en relación con la incidencia de la cirrosis hepática. Mientras que se han descrito tasas muy bajas de cirrosis en cohortes especiales, como mujeres jóvenes infectadas a finales de 1970[111], la prevalencia de cirrosis puede llegar hasta el 69% en función del tiempo de evolución[112]. En la tabla 1 se muestra un resumen de los resultados obtenidos en algunos estudios seleccionados y su variabilidad[88]. No hay duda de que la infección por el VHC está relacionada con un riesgo aumentado para el desarrollo de cirrosis hepática. La consecuencia de la inflamación crónica del hígado es la fibrosis, caracterizada por el depósito de una matriz extracelular que distorsiona la arquitectura hepática, su microcirculación y finalmente su función hepatocelular. La fibrosis hepática es un fenómeno muy variable de un paciente a otro y es reconocida

como el marcador fundamental de progresión de la infección crónica por el VHC[113]. La fibrosis hepática sería el equivalente a la determinación de linfocitos CD4 en el paciente infectado por el VIH, motivo por el cual es un criterio fundamental para la indicación de tratamiento y sirve también para monitorizar la eficacia del mismo.

**Tabla 1. Selección de estudios que investigan la historia natural de la hepatitis C crónica.**

Estudio	Diseño	Numero de pacientes	Desarrollo de cirrosis	Comentarios
<b>Poynard et al[112]</b>	Retrospectivo	2235	33% a los 20 años	
<b>Hissar et al[114]</b>	Retrospectivo	213	21 % en 12,1 +/- 8,9 años Desarrollo de cirrosis en una media de 16 años	La mayoría infectados por VHC genotipo 3 (75%)
<b>Tong et al[115]</b>	Retrospectivo /prospectivo	131	56% de cirrosis con una media de 20,6 años	Tasa de mortalidad del 15% tras un seguimiento medio de 3,9 años
<b>De Ledinghen et al[116]</b>	Retrospectivo /prospectivo	196 (131 con evaluación de fibrosis)	6,9% de cirrosis 21,4 +/- 6,9 años tras la infección	La mayoría (180) mujeres, infecciones nosocomiales por genotipo 2 7,3% (F3-fibrosis)
<b>Kenny-Walsh[117]</b>	Retrospectivo	371 (363 con biopsia hepática)	2% en 17 años	Pacientes jóvenes (28 años de edad media de infección), mayoría mujeres
<b>Wiese et al[111,118]</b>	Prospectivo	500	0,8% en 20 años 2% en 25 años	Pacientes jóvenes entre 16 y 38 años en el momento de la infección y todas mujeres

En general, la cirrosis se produce en el 15-56% de los pacientes con infección crónica por el VHC. Se ha calculado que la cirrosis hepática se desarrolla, de media, en el 16% de los pacientes dentro de los 20 años siguientes a la infección por el VHC[119]. La cirrosis hepática es atribuible a la infección por el VHC en el 27% de los casos con una amplia variabilidad entre los estudios (14-62%), que se puede explicar por las diferencias regionales y otros cofactores[120].

Existen pacientes con un riesgo muy bajo de progresión (“lentos progresores”) de la enfermedad. La identificación de estos pacientes tiene especial interés para la planificación de las estrategias de planificación de tratamiento poblacional.

### **1.3.3. Factores relacionados con mayor riesgo de progresión de la hepatopatía crónica por el VHC**

Se han definido varios factores de riesgo relacionados con una mayor progresión de la hepatitis crónica por el VHC. Factores significativamente asociados con la progresión de la fibrosis son la duración de la infección, la edad en el momento de la infección, el sexo masculino, el consumo enólico excesivo y la coinfección con el VIH u otros virus hepatotropos[112,113,121-128].

Existen otros factores que también han sido relacionados, aunque no de forma concluyente, con la progresión de la hepatopatía por el VHC, a saber: el inoculo del virus en el momento del contagio, el genotipo 3, la esteatosis hepática, la obesidad, la diabetes, factores geográficos, etc[39,129-135].

Otros factores genéticos juegan también un papel en el desarrollo de cirrosis. En los afroamericanos la actividad histológica y la incidencia de la cirrosis hepática es menor que en los caucásicos[136,137]. Varios trabajos han sugerido que algunos genes específicos participan en la progresión de la fibrosis incluyendo ciertas variantes del antígeno leucocitario humano de clase I y II antígenos[138,139]. Más recientemente, se ha propuesto una puntuación de riesgo de cirrosis basado en polimorfismos de siete genes[140]. De hecho, este marcador fue capaz de predecir la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica leve[141,142].

Las transaminasas elevadas son ampliamente utilizadas como indicador de la inflamación hepática. Por lo tanto, no es sorprendente que los niveles séricos elevados de ALT durante la hepatitis C crónica se asocien con un mayor riesgo de progresión de la fibrosis hepática[121,143]. Por el contrario, las enzimas hepáticas normales no excluyen la posibilidad de progresión de la fibrosis[144].

### **1.4. Diagnóstico de la infección por el VHC**

La disponibilidad de pruebas de diagnóstico del VHC data de 1989[3], cuando el genoma del VHC fue decodificado por Choo et al[2]. La producción de antígenos y péptidos sintéticos activaron el desarrollo de las pruebas que permiten la detección de anticuerpos contra el VHC (anti-HCV), tales como el

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) y RIBA (*recombinant immunoblot assay*). La tercera generación de estas pruebas, que ya está disponible, es proporcionalmente más sensible y específica que la primera y segundas generaciones[145]. Se han desarrollado técnicas para la detección cualitativa y cuantitativa de ARN del VHC mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con aumento de la precisión diagnóstica y además, es posible determinar el genotipo de VHC.

Las pruebas serológicas son utilizadas para el cribado inicial de la exposición y las pruebas virológicas son útiles para la confirmación diagnóstica de infección activa, en la valoración del tratamiento específico del VHC y la monitorización de su respuesta. Se trata de pruebas estandarizadas, de amplio uso en el sistema de salud y que permiten un diagnóstico preciso.

#### **1.4.1. Diagnóstico serológico**

Las pruebas que miden anticuerpos son muy sensibles, ya que detectan hasta el 97% de los individuos infectados, pero tienen el inconveniente de que no distinguen entre infección activa o resuelta. Estas técnicas se clasifican en métodos de cribado y de confirmación.

La técnica principal que se utiliza para el cribado de la infección VHC es el ELISA. Es un método con múltiples ventajas, incluyendo la facilidad de uso, la baja variabilidad, la facilidad de automatización, y el gasto relativamente bajo.

La primera generación de ELISA fue sustituido en 1992 por la prueba de la segunda generación[146]. Ésta contiene antígenos del VHC desde el núcleo a los genes NS<sub>3</sub> además del antígeno derivado de NS<sub>4</sub>, y por lo tanto representa un ELISA multiantígeno. La introducción de los nuevos antígenos condujo a una mejora sustancial de la sensibilidad y un ligero aumento de la especificidad relativa a la primera generación[147,148], acortado el periodo "ventana" de seroconversión por VHC, de modo que el tiempo medio de seroconversión después de la transfusión de sangre fue de 10 semanas con la prueba de segunda generación frente a 16 semanas con la primera generación. En el entorno de alta

prevalencia, la segunda generación permite la detección de aproximadamente el 95% de los individuos con evidencia molecular del VHC.

Una prueba de tercera generación anti-VHC ha sido aprobado recientemente. Contiene núcleo reconfigurado y antígenos NS<sub>3</sub> y NS<sub>4</sub> más un antígeno adicional NS<sub>5</sub>. El tiempo medio de seroconversión en los receptores de transfusiones se acortó en 2 a 3 semanas[149,150], y la sensibilidad para detectar anti-VHC en el entorno de alta prevalencia se mejoró a 97%[151].

Los pacientes infectados por el VIH en un estadio avanzado de inmunodeficiencia pueden perder la reactividad de los anticuerpos frente al VHC, y en ellos la seroconversión tras la infección aguda puede ocurrir más tardíamente[152]. En estas circunstancias, si existe la sospecha de infección por el VHC está indicado la realización de pruebas que no se alteren con el grado de inmunosupresión como la determinación de ARN del VHC mediante PCR. Los falsos positivos son más frecuentes en poblaciones de bajo riesgo y en pacientes con patologías autoinmunes.

Para la confirmación serológica en casos en los que el ELISA sea positivo y el sujeto pertenezca a un grupo de bajo riesgo surgió el RIBA. Los resultados se interpretan como positivos ya sea (dos o más antígenos positivos), indeterminado (un antígeno positivo), o negativa.

Una prueba adicional de RIBA de tercera generación parece ser más específica que la prueba de segunda generación, aunque está cayendo en desuso y siendo sustituida por los métodos virológicos de biología molecular, que son de elección en los pacientes de alto riesgo y que además proporcionan información sobre la actividad de la infección.

#### **1.4.2. Diagnóstico virológico**

Las técnicas moleculares para la hepatitis C se pueden dividir en tres categorías generales: 1) técnicas que detectan la presencia o ausencia del genoma (ARN) del VHC en plasma o suero del paciente (por ejemplo, pruebas de ARN del VHC cualitativos), 2) pruebas que evalúan la cantidad de VHC ARN en la sangre,



también conocido como la carga viral (por ejemplo, pruebas de ARN del VHC cuantitativos), y 3) las pruebas que determinan la naturaleza genética del VHC (por ejemplo, pruebas de VHC genotipo).

- Test cualitativos: La detección del ARN del VHC en suero del paciente mediante PCR se ha convertido en la herramienta de confirmación del diagnóstico de la hepatitis C activa y el medio para evaluar la respuesta al tratamiento antiviral. Es una técnica con mucha variabilidad en la influyen numerosos factores, incluyendo manipulación de las muestras y las condiciones de almacenamiento, correcto diseño de los cebadores de amplificación, variabilidad de reacciones bioquímicas, contaminación de productos de ADN, y la eficiencia de detección postamplificación[153,154]. La técnica más sensible puede detectar ARN de VHC a un nivel de menos de 30 copias/ml. El método más ampliamente utilizado es el *Amplicor* de Roche Molecular Diagnostics (Nutley, NJ) que utiliza la técnica de PCR con transcripción inversa, y cuenta con controles integrados para mejorar la sensibilidad y especificidad[155].
- Test cuantitativos: Las técnicas cuantitativas sirven para valorar la probabilidad de respuesta antes de iniciar el tratamiento y durante las primeras semanas del mismo. Las cargas virales más altas (más de dos millones de copias) se asocian a peor respuesta al tratamiento[156]. Algunos trabajos sostienen que el parámetro que mejor predice la respuesta al tratamiento es el descenso rápido de la carga viral[157]; de tal forma que la disminución de la viremia cuantitativa del VHC a las 12 semanas puede condicionar la continuidad o interrupción del tratamiento[172,173]. Los métodos para detectar la cantidad de ARN (o la carga viral) del VHC son la PCR cuantitativa y la amplificación de la señal tras hibridación (ADN ramificado o b-DNA) proporciona información precisa sobre la carga viral del VHC. También se ha introducido recientemente un método de ELISA que detecta la presencia del VHC en suero por captura de la proteína del core mediante anticuerpos monoclonales tras la ruptura de las partículas virales. La segunda generación de esta técnica es capaz de detectar viremias de

$5 \times 10^4$ /ml, lo que permitiría diagnosticar a la mayoría de los pacientes[158]. La correlación de esta técnica con las de biología molecular es relativamente buena y el coste y simplicidad de la técnica más favorable.

- Test genotípicos: La determinación del genotipo se puede realizar por distintos métodos (hibridación, secuenciación...). Estas técnicas pueden ser de confirmación (secuenciación de nucleótidos y análisis filogenético), que evalúan segmentos largos de genes del VHC y de cribado o despistaje, que detectan mutaciones puntuales del genoma del VHC. Hay varios métodos para determinar el genotipo, aquellos que requieren la amplificación previa de un fragmento seleccionado del genoma viral mediante PCR (generalmente el fragmento 5' de la región no codificante)[159-161]. En los pacientes ADVP es posible encontrar patrones mixtos por el riesgo de exposiciones repetidas a diferentes cepas del VHC. En estos caso puede ser de utilidad la tipificación de los serotipos mediante ELISA. Existe mucha controversia acerca de la diferente historia natural de la enfermedad según los diferentes genotipos, sin embargo, es reconocido que el genotipo es uno de los predictores más importantes de la respuesta al tratamiento[162]. La determinación del genotipo está indicada con fines epidemiológicos o pronósticos si se va a plantear un tratamiento antiviral. Los genotipos 1a y 1b son los que peor responden al tratamiento. En España el genotipo 1b está presente en el 70% de los pacientes con hepatopatía crónica y los donantes de sangre[163,164]; sin embargo, entre los ADVP son más frecuentes los genotipos 1a y 3[30].

#### **1.4.3. Diagnóstico histológico: biopsia hepática**

En los pacientes con hepatitis C crónica tiene un enorme interés conocer el grado de actividad de la infección y la probabilidad de progresión de la enfermedad. Se sabe que no existe buena correlación entre la elevación de las transaminasas (sobre todo ALT), la carga viral y los hallazgos de la biopsia[61]. La biopsia hepática es la técnica de elección para determinar el estadio de la enfermedad hepática por el VHC. Además de dar información acerca de la existencia o no de necrosis periportal, daño parenquimatoso, inflamación portal o

fibrosis, sirve para excluir otras causas de hepatopatía[165]. La biopsia hepática ha sido tradicionalmente considerada como el gold standard para la evaluación pre-tratamiento de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C.

Con el objetivo de estandarizar la evaluación histológica de las biopsias hepáticas, Knodell y su equipo establecieron en 1981 un método semicuantitativo para puntuar las biopsias hepáticas denominado índice de actividad histológica (HAI-histological activity index) o índice de Knodell[166]. Este índice valora cuatro parámetros: la necrosis periportal con o sin necrosis en puentes, el daño parenquimatoso, la inflamación portal y la fibrosis. Nos da un valor de extensión de la enfermedad que abarca desde el 0 al 22, sumando los puntos obtenidos en cada categoría. Este es el método más extensamente utilizado por su sencillez y porque permite comparar los cambios en el tiempo en un mismo paciente, aunque no elimina la subjetividad en la interpretación[167].

Otro sistema numérico frecuentemente utilizado es el METAVIR[168] (ver Anexo I). Este sistema evalúa por un lado el grado de actividad de la enfermedad en cuanto a inflamación y necrosis (A) y por otro, el grado de fibrosis (F). En el grado de actividad distingue 4 categorías: A<sub>0</sub> cuando no hay actividad necroinflamatoria, A<sub>1</sub> cuando es mínima, A<sub>2</sub> moderada y A<sub>3</sub> cuando es grave. En el grado de fibrosis se distinguen 5 categorías: F<sub>0</sub> cuando no hay fibrosis, hasta F<sub>4</sub> cuando aparece cirrosis. Con este método, las variaciones intra e interobservador parecen ser menores que con el índice Knodell[112].

La gravedad de la afectación histológica y, sobre todo, la extensión de la fibrosis se ha mostrado como un factor predictivo de la respuesta al tratamiento. La presencia de fibrosis difusa o cirrosis se correlaciona con una peor respuesta al tratamiento[169].

Las principales limitaciones de la biopsia hepática son las complicaciones médicas, la variabilidad de los resultados por la heterogeneidad histológica según la zona de la que se tome la muestra y las variaciones de interpretación.

#### 1.4.4. Diagnóstico no invasivo

La biopsia hepática es un procedimiento invasivo con varios defectos, variabilidad intra e interobservador de interpretación histopatológica, errores en la obtención de muestras, elevado coste y el riesgo de complicaciones, infrecuentes, pero potencialmente mortales. Por tanto, no es una prueba adecuada para el seguimiento de la hepatopatía. Por otra parte, la elevada prevalencia de hepatopatía crónica por el VHC hace poco realista que la biopsia hepática se realice en todos los pacientes con esta enfermedad que son candidatos a terapia antiviral. Los inconvenientes mencionados anteriormente han conducido al desarrollo de métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis hepática[170]. Los métodos no invasivos para la evaluación pre-tratamiento de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica se han convertido en parte de la práctica clínica habitual. Con la sustancial mejora en la respuesta virológica sostenida con los tratamientos actuales, ha llegado el momento de considerar innecesaria la realización de una biopsia hepática rutinaria en la evaluación de la fibrosis hepática previa a la terapia antiviral en la hepatitis C[171].

Los métodos de diagnóstico no invasivo se dividen en los marcadores serológicos y la elastografía transitoria o FIBROSCAN®.

- Marcadores serológicos: Los marcadores séricos de fibrosis hepática se suelen dividir en marcadores directos e indirectos. Los marcadores directos incluyen glicoproteínas (hialuronato, laminina, YKL-40), la familia del colágeno (procolágeno III, colágeno tipo IV), las colagenasas y sus inhibidores. Los marcadores indirectos son parámetros bioquímicos como el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, el ratio AST/ALT[172-179].
- FIBROSCAN®: La elastografía transitoria (Echosens, París, Francia) mide la rigidez del hígado en un volumen de al menos 100 veces mayor que una muestra de biopsia estándar, y por lo tanto, puede ser más representativa de todo el hígado. Se compone de una sonda de transductor de ultrasonidos con un vibrador; la vibración se transmite al inducir una onda elástica que se

propaga a través del hígado. Se utiliza el ultrasonido para medir la velocidad de la onda, que está directamente relacionado con la rigidez del hígado: a mayor rigidez del hígado, más rápido se propaga la onda de corte. Los resultados se expresan en kPa, y los valores van desde 2,5 kPa a 75 kPa, con valores normales <5,5 kPa[180]. De acuerdo con varios estudios, un valor de corte de 7.2-8.7 kPa define fibrosis significativa, y la cirrosis se diagnostica por un valor de corte de 12,5 a 14,5 kPa[181,182]. Entre los métodos no invasivos para el diagnóstico de la cirrosis, FIBROSCAN® tiene el más alto nivel de rendimiento[183,184], y su combinación con los marcadores séricos no aumenta la precisión[183,185]. El FIBROSCAN® tiene varias ventajas: es indoloro, rápido (<5 min); altamente reproducible, con resultados disponibles inmediatamente, barato y fácil de realizar de forma ambulatoria a la cabecera del paciente[186]. En pacientes cirróticos, los valores del FIBROSCAN® se correlacionan con la presión portal (basado en la medición del gradiente de presión venosa hepática), que es un predictor fiable de la gravedad de la enfermedad[187], y del riesgo de hepatocarcinoma[188]. Además, el FIBROSCAN® y los marcadores serológicos, podrían ser utilizados como métodos de cribado para la detección de la fibrosis y/o cirrosis hepática en los grupos de riesgo[189]. Las limitaciones del FIBROSCAN® son fundamentalmente técnicas, como limitada experiencia del operador, espacios intercostales pequeños o la obesidad. Aunque, este último problema parece haberse superado con una nueva sonda de diseño especial[190-192]. Sus resultados son influenciados por elevaciones de la ALT[193,194], la colestasis extrahepática[195,196], y la insuficiencia cardíaca congestiva[197].

### **1.5. Tratamiento de la infección por el VHC**

No existe en la actualidad ninguna vacuna disponible para prevenir la infección por el VHC. La mejor forma de prevenirlo es reducir su contagio y en aquellos que ya estén infectados prevenir el desarrollo de cirrosis y otras complicaciones asociadas. Afortunadamente, el tratamiento antiviral para la infección por el VHC ha mejorado drásticamente en los últimos 20 años. Así, se

han establecido directrices internacionales de tratamiento y la mayoría de los pacientes infectados por VHC en los países occidentales tiene acceso al tratamiento antiviral que puede impedir la progresión de la enfermedad hepática y la aparición de complicaciones clínicas[77,198-200].

#### **1.5.1. Respuesta al tratamiento**

El objetivo principal de la terapia del VHC es la curación de la infección, lo que resulta de la eliminación del VHC circulante después del cese del tratamiento. La respuesta virológica sostenida (RVS), se define como un nivel indetectable de ARN del VHC (<50 IU / ml) 24 semanas después de la retirada del tratamiento. La RVS se asocia generalmente con la resolución de la enfermedad hepática en pacientes sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis corren el riesgo de complicaciones potencialmente mortales, en particular, el hepatocarcinoma que puede producirse incluso después de la erradicación de la infección.

En los pacientes infectados por el genotipo 1, las tasas de RVS después de terapia estándar con PEGINF y ribavirina son del orden del 40% en Norteamérica y el 50% en Europa Occidental en la mayoría de los ensayos. Las tasas de RVS son considerablemente más altas en pacientes infectados por los genotipos 2, 3, 5, y 6 (del orden de 80% y son más altos para el genotipo 2 que los genotipos 3, 5, y 6). Los resultados para el genotipo 4 son iguales o ligeramente mejores que para el genotipo 1[201]. Esta respuesta se ha asociado con un claro beneficio clínico e histológico mantenido en el tiempo.

#### **1.5.2. Factores predictores de respuesta**

Existen factores que podemos determinar previos al inicio del tratamiento antiviral, que nos permiten anticipar diferentes probabilidades de respuesta al mismo[202-204].

Los análisis multivariante de varios ensayos clínicos y estudios observacionales han identificado dos factores fundamentales predictores de RVS en todas las poblaciones estudiadas: el genotipo viral y la carga viral previa al inicio del tratamiento[205-207]. Las tasas de RVS fueron mayores en los

pacientes infectados con genotipo no-1 (principalmente los genotipos 2 y 3) y en aquellos con una carga viral de menos de 600.000 IU/mL[207]. Otras características basales con menor asociación incluyen las dosis de peginterferón y ribavirina, el sexo femenino, la edad menor de 40 años, raza no afroamericana, el menor peso, la ausencia de resistencia a la insulina, elevación de los niveles de ALT y la ausencia de puentes de fibrosis o cirrosis hepática en la biopsia[205,206,208].

Varios estudios independientes de asociación genómica han demostrado que los polimorfismos de la IL28B están asociadas con una RVS al tratamiento con PEG IFN en combinación con ribavirina[94,97,209,210]. Estos polimorfismos son los mismos que describimos que se asocian con el aclaramiento espontáneo de la infección aguda por el VHC, en particular en pacientes asintomáticos[95,96]. La distribución de los polimorfismos IL28B varía entre diferentes poblaciones de todo el mundo y ayuda a explicar la heterogeneidad en la respuesta a tratamientos basados en interferón en los diferentes grupos étnicos o raciales[95]. La determinación de los polimorfismos de IL28B puede ser útil para identificar la probabilidad de un paciente de respuesta al tratamiento con interferón y ribavirina, sin embargo, su valor predictivo es bajo. Ninguno de estos factores por si solo tiene un poder predictivo positivo o negativo de respuesta al tratamiento como para considerarlo criterio absoluto que contraindique el tratamiento de un paciente.

Existen también factores predictores de respuesta final, definidos por la respuesta precoz tras el inicio del tratamiento. La normalización rápida de las transaminasas y sobre todo la negativización de la PCR del VHC a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento, han sido también considerados predictores de respuesta al final al tratamiento y de RVS[211,212]. Estos factores tienen un poder predictivo mayor que el de los factores pretratamiento.

### **1.5.3. Indicaciones y pautas de tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC**

Todos los pacientes sin tratamiento previo con enfermedad hepática crónica compensada relacionadas con el VHC, y que no tienen contraindicación

para el PEG IFN- $\alpha$  o ribavirina deben ser considerados para tratamiento, sea cual sea su nivel de ALT basal. El tratamiento debe iniciarse en pacientes con fibrosis avanzada (METAVIR F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub>), y debe considerarse en pacientes con fibrosis moderada (F<sub>2</sub>). En los pacientes con enfermedad hepática leve, sobre todo infectados de larga evolución, debe alcanzarse un equilibrio entre el beneficio y el riesgo asociado a la terapia, teniendo en cuenta la perspectiva de los nuevos fármacos y la esperanza de vida del paciente.

Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC que no se lograron erradicar después de un tratamiento previo con PEG-IFN y ribavirina, no deben ser re-tratados con el mismo régimen, ya que las tasas de RVS son bajas (del orden del 9-15% de todos genotipos y 6.4% para el genotipo 1)[213,214]. Estos pacientes son candidatos a nuevas terapias de combinación, que se ha demostrado que producen mayores tasas de RVS, del orden de 30-60%, dependiendo del tipo de respuesta al anterior tratamiento (recivantes o no respondedores) y el grado de evolución de la enfermedad hepática[215,216].

El tratamiento de primera línea de la hepatitis C crónica se basaba en el uso de cualquiera de los dos PEG IFN disponibles, administrados semanalmente, por vía subcutánea, y ribavirina oral diariamente (Grado de evidencia A<sub>1</sub>). PEG IFN- $\alpha$ 2a se debe utilizar en una dosis de 180  $\mu$ g una vez por semana, mientras que PEG IFN- $\alpha$ 2b se debe utilizar en una dosis ajustada al peso de 1,5  $\mu$ g/kg por semana. La dosis de ribavirina depende del genotipo del VHC. Los pacientes infectados con los genotipos 1, 4 y 6 deben recibir una dosis de ribavirina ajustada al peso: 15 mg/kg/día. Los pacientes infectados con los genotipos 2 y 3 pueden ser tratados con una dosis única de 800 mg de ribavirina al día, pero aquellos con un IMC más allá de 25 o que tienen factores de base que predicen respuesta baja (resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la fibrosis o cirrosis grave, edad avanzada ) deben recibir una dosis basada en el peso, similar a los genotipos 1 y 4. El tratamiento con PEG IFN y ribavirina se ha considerado rentable incluso para las etapas iniciales de la fibrosis[217,218]. En la Figura 5 se recogen las tasas de RSV en función del genotipo en pacientes mono infectados[219].



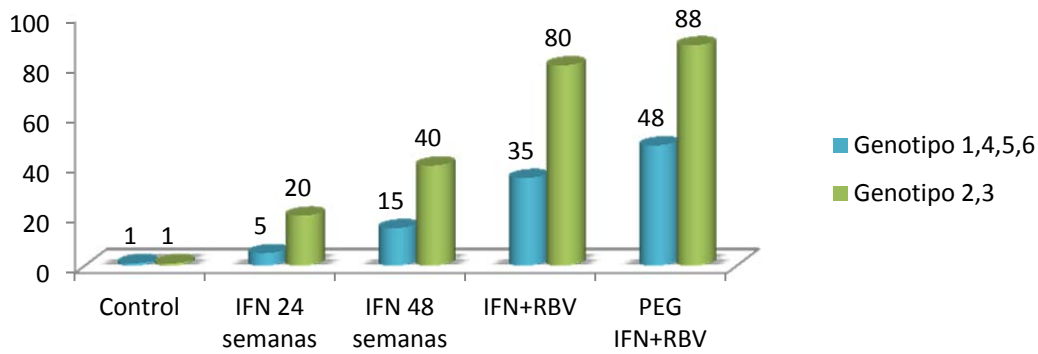


Figura 5. Eficacia de las distintas pautas de tratamiento específico frente al VHC en función del genotipo.

#### 1.5.4. Contraindicaciones para el tratamiento de la hepatitis C

El tratamiento de la hepatitis C crónica con regímenes que contienen IFN tiene una contraindicación absoluta en los siguientes grupos de pacientes: la depresión no controlada, psicosis o epilepsia; enfermedades autoinmunes no controladas; estadio Child-Pugh B7 o mayor, las mujeres embarazadas o las parejas que no están dispuestos a cumplir con un método anticonceptivo adecuado; enfermedad médica concurrente grave, como la hipertensión mal controlada, insuficiencia cardíaca, diabetes mal controlada, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica[77].

Las contraindicaciones relativas para el tratamiento son índices hematológicos anormales (hemoglobina <13 g/dl en hombres y <12 g/dl en las mujeres, recuento de neutrófilos <1500/mm<sup>3</sup>, plaquetas <90.000 / mm<sup>3</sup>), creatinina sérica > 1,5 mg/dl, enfermedad coronaria significativa, y las enfermedades tiroideas sin tratamiento. Aunque los pacientes descompensados lo general no deben ser tratados, el tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática avanzada (cirrosis Child B o C) cuyos parámetros pueden estar en el límite de las recomendaciones puede ser factible en centros con experiencia bajo supervisión cuidadosa.

**1.5.5. Nuevos tratamientos para la hepatitis C**

Un gran número de fármacos para el VHC están en diversas fases de desarrollo preclínico y clínico[216,220]. Recientemente se han identificado diferentes enzimas del ciclo viral susceptibles de ser dianas terapéuticas(Figura 6).

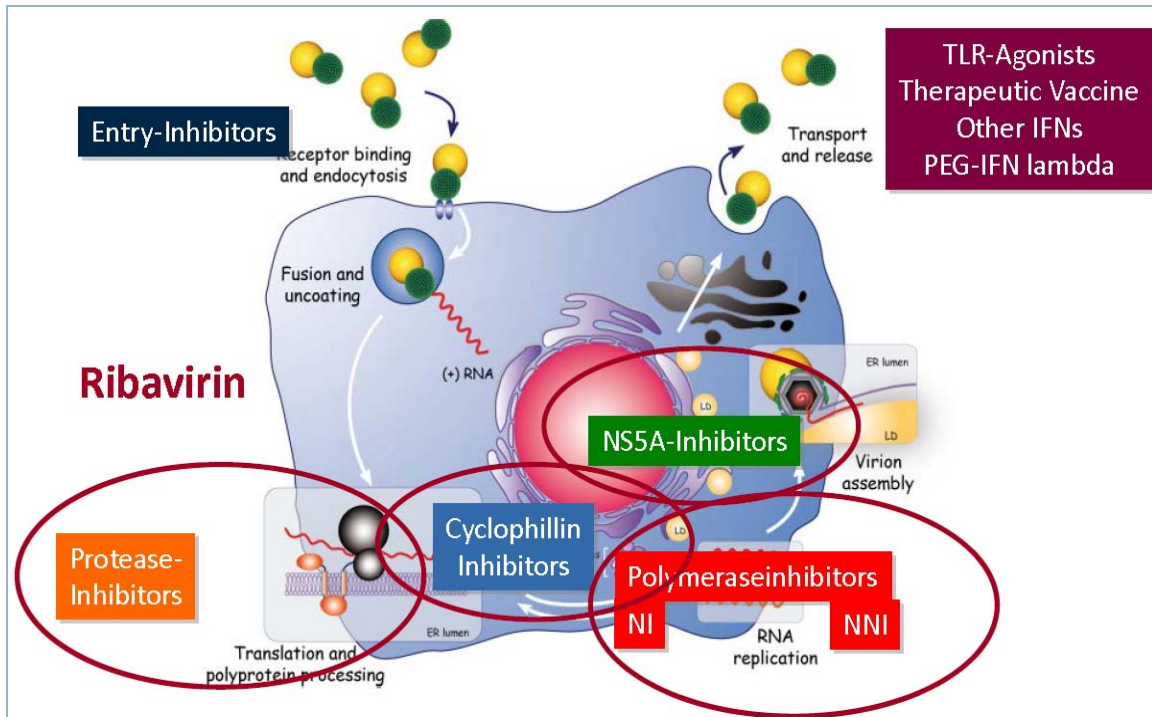


Figura 6. Dianas terapéuticas en el VHC[221].

En la Figura 7 se resumen las nuevas moléculas para el tratamiento del VHC y su fase de desarrollo.

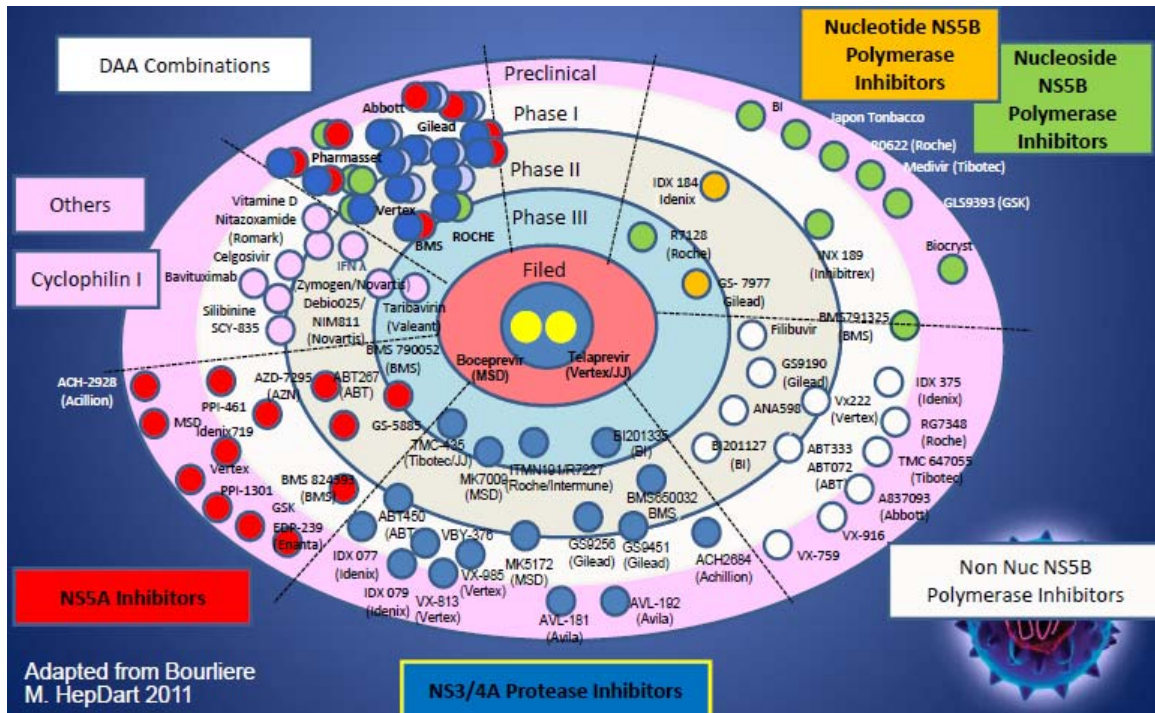


Figura 7. Moléculas en estudio para el tratamiento del VHC segun su fase de desarrollo.

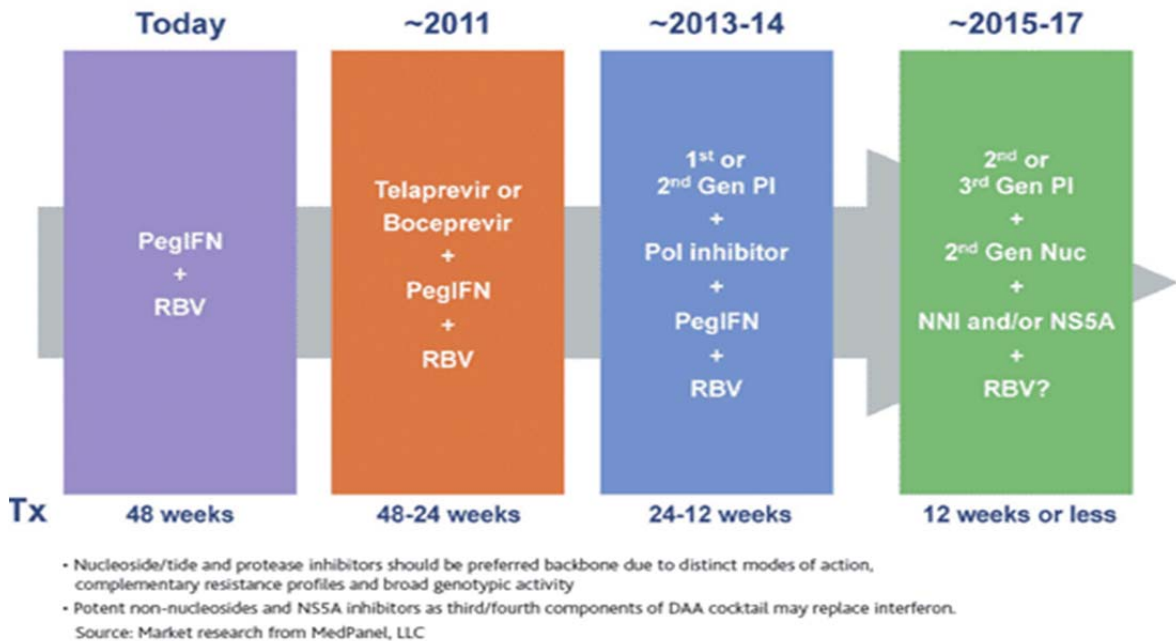


Figura 8. Evolución previsible de la terapéutica del VHC en los próximos años.

Estos tratamientos influirán de forma muy importante en la evolución y epidemiología de esta infección, consiguiendo mayores tasas de respuesta, tiempos de tratamiento más cortos[215,222-224](Figura 8), una administración

más simple, una mayor adhesión y tolerabilidad del paciente y como consecuencia un cambio significativo en el impacto de la infección por el VHC desde un punto de vista poblacional(Figura 9) [225-229].

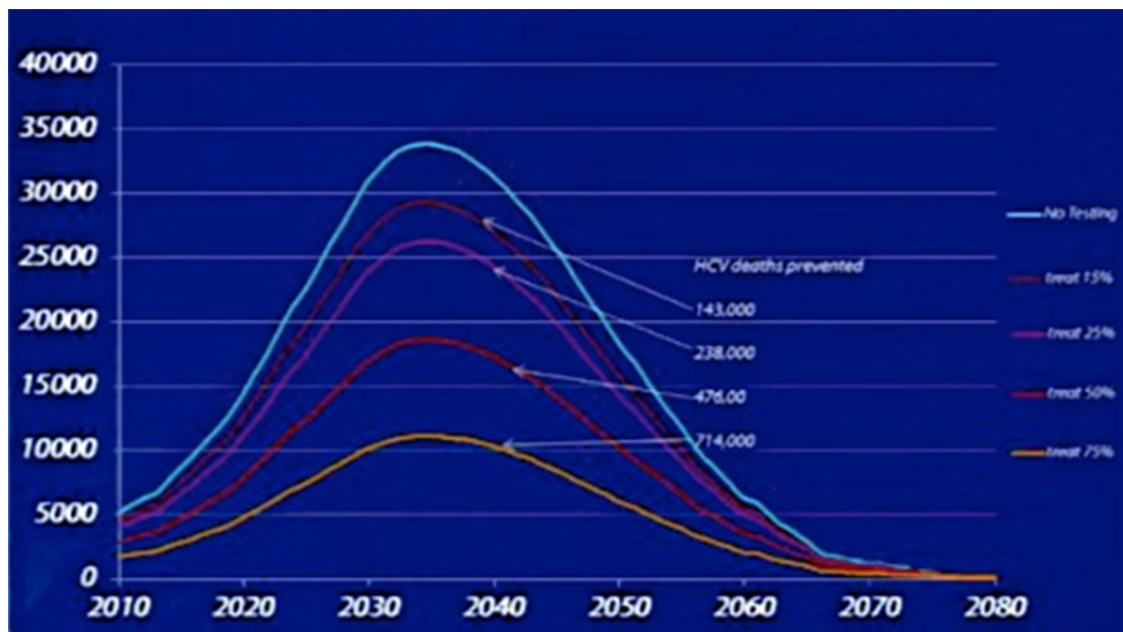


Figura 9. Impacto potencial sobre el futuro de la mortalidad relacionada con la infección por VHC

## 2. INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

### 2.1. Introducción

En la cúspide de la cuarta década de la epidemia del SIDA, se ha comenzado a reducir la propagación del VIH.

Hace más de 30 años se describieron los primeros casos de enfermedad asociados a la infección por el VIH. En poco tiempo, se convirtió en una epidemia que afectó a millones de personas. La distribución geográfica de la epidemia inicialmente vino condicionada por la existencia de estilos de vida que favorecieron su propagación y posteriormente, esta distribución ha sido condicionada por la disponibilidad de recursos y la capacidad de respuesta.

Desde 1999, año en el que se cree que la epidemia alcanzó su punto máximo a nivel mundial, el número de nuevas infecciones ha disminuido en un 19%. De los aproximadamente 15 millones de personas que viven infectadas por el

VIH en países de bajos y medianos ingresos que necesitan tratamiento hoy en día, 5,2 millones tienen acceso a tratamiento, lo que se traduce en una menor mortalidad relacionada con el SIDA[230].

Sólo en 2009, 1,2 millones de personas recibían tratamiento antirretroviral contra el VIH por primera vez, un aumento del 30% en un solo año en el número de personas tratadas. La expansión del acceso al tratamiento ha contribuido a una disminución del 19% de las muertes entre las personas que viven con el VIH entre 2004 y 2009. En la mayoría de los países, la incidencia del VIH se ha reducido en más de un 25% entre 2001 y 2009. Sin embargo, varias regiones y países no se ajustan a la tendencia general. En siete países, cinco de ellos en Europa del Este y Asia Central, la incidencia del VIH se incrementó en más de un 25% entre 2001 y 2009.

Las vías de transmisión dominantes han sido el consumo de drogas por vía parenteral y las relaciones sexuales no protegidas. La infección por el VIH se caracteriza por tener un periodo de infección subclínica prolongado, por lo que la epidemiología actual viene determinada por transmisiones ocurridas hace años.

## **2.2. Epidemiología de la infección por el VIH en España**

A principios de los años 80, cuando comenzó la historia del VIH en España, había un gran número de pacientes ADVP. En este colectivo se produjo una rápida e intensa propagación del VIH[231,232], que ha sido determinante en el curso posterior de la epidemia. El VIH también se extendió entre los hombres homosexuales, aunque de forma menos abrupta[233]. El elevado número de pacientes ADVP infectados por el VIH dio lugar posteriormente a la transmisión secundaria por vía heterosexual y perinatal. A comienzos de los años 90 las tasas de incidencia de SIDA en España eran las más altas de Europa, y su mortalidad ocupaba el primer lugar entre las principales causas de años potenciales de vida perdidos en nuestro país. A mediados de la década de los 90 se alcanzó el techo de la epidemia en términos de morbi-mortalidad, con más de 7000 diagnósticos de SIDA y más de 5000 fallecimientos anuales. A partir de 1996, con la llegada del TAR, se produce un cambio sustancial en la situación inmunológica y en el

pronóstico de los pacientes, cuyo reflejo es una reducción en la incidencia de SIDA y de la mortalidad (67% menor en solo 2 años).

En 2009, 130.000 personas estaban infectadas por el VIH en España y la prevalencia estimada del VIH entre la población adulta fue del 0,4%[230,234]. Esta es una de las prevalencias más altas de VIH en Europa occidental. Sin embargo, la incidencia de nuevos diagnósticos de infección por el VIH se ha estabilizado en torno a 8 infecciones por cada 100.000 personas por año. En 2009 se notificaron 2.264 nuevos diagnósticos de VIH en España[235].

### **2.2.1. Factores de riesgo para la transmisión de la infección por el VIH**

El riesgo de infección por el VIH se distribuye de forma muy heterogénea en la población española. En España se transmite principalmente a través de relaciones sexuales sin protección, especialmente entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), que representaban el 42,5% de las nuevas infecciones en 2009[235]. Como consecuencia del aumento significativo de la proporción de la población inmigrante en España, el 37,6% de los pacientes con diagnóstico reciente de VIH en 2009 eran personas procedentes de otros países, principalmente de América Latina (19,4%) y África subsahariana (9,4%)[235].

- Adicción a drogas por vía parenteral: En el colectivo de pacientes ADVP se han producido grandes cambios a lo largo de los años, que han dado lugar a un rápido descenso en el número de nuevas infecciones por el VIH[236-238]. La causa fundamental ha sido la disminución en el número de nuevos adictos por vía intravenosa. Aunque la prevalencia entre los pacientes ADVP sigue siendo elevada, varios estudios han encontrado descensos moderados de la misma, fundamentalmente por la extensión de programas de mantenimiento con metadona y de intercambio de jeringuillas[235,237,238].
- Transmisión por sangre y hemoderivados: La prevalencia de la infección por el VIH en los pacientes que precisaron hemoderivados antes de la instauración de la prevención primaria específica era elevada, pero constituye cada vez un porcentaje menor del total de pacientes infectados.

Desde la aplicación de las técnicas de cribado para la detección de anticuerpos frente al VIH en donante y la desactivación efectiva de los factores de coagulación para tratamiento de hemofílicos la adquisición por esta vía es prácticamente anecdótica.

- *Transmisión sexual*: Es la vía más prevalente de transmisión en España hoy en día, fundamentalmente por las relaciones entre varones homosexuales. La seroprevalencia de infección en este colectivo disminuyó en la primera mitad de los años 90[233], pero ha ido aumentando en los últimos años[235]. En el año 2009 la transmisión sexual era la responsable de hasta el 77% de los nuevos diagnósticos de VIH, siendo la transmisión homosexual responsable de hasta el 42,5% del total de nuevos diagnósticos[235].
- *Transmisión materno-fetal*: España ha sido uno de los países con mayor incidencia de transmisión vertical de VIH. En los últimos años, la estandarización de la detección del VIH como prueba de cribado al inicio del embarazo y el mejor control viroinmunológico de las pacientes infectadas por el VIH que deciden ser madres, ha permitido disminuir drásticamente el número de niños que nacen infectados en España. Además desde la introducción en 1994 del AZT durante el embarazo, el parto y las primeras semanas de vida del niño, se demostró una reducción de casi el 67% en las tasas de transmisión vertical[239]. Los casos actuales de transmisión vertical son mujeres sin ningún control durante el embarazo, en su mayoría inmigrantes[240,241].

### **2.2.2. Características de las personas infectadas por el VIH**

En España existe un elevado número de personas infectadas por el VIH. Los avances en el tratamiento han logrado mejorar la supervivencia de estos pacientes hasta el punto de convertir la infección en una patología crónica. La prevalencia de la infección por el VIH en la población general está en torno a 40 por millón de mujeres, siendo de 142 por millón de hombres[235].

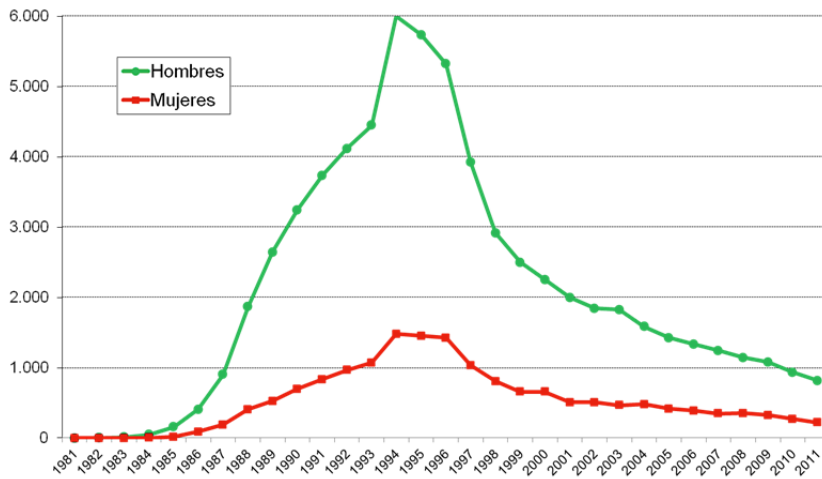


Figura 10. Evolución temporal de la incidencia de la infección VIH en España (Actualización Junio 2012-Fuente Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

Se estima que en España hay entre 130.000 y 150.000 personas infectadas por el VIH, aunque casi un cuarto de ellas aun no conocen el diagnóstico. Los últimos datos sitúan la transmisión homosexual (42%) a la cabeza de las vías de transmisión en España, seguida de la vía heterosexual (34%) y la adicción a drogas por vía parenteral (8%)[235,236,242]. La relación varones frente a mujeres es de 3 a 1 y la edad media de los pacientes está entre 37-45 años, con una tendencia progresiva al envejecimiento.

Tabla 2. Estimaciones de la epidemia del VIH y SIDA en España a finales de 2012 (Fuente Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad).

ESTIMACIONES DE LA EPIDEMIA DE VIH Y SIDA EN ESPAÑA ACTUALIZACION 2012		
<b>Personas actualmente infectadas por el VIH</b>		130.000-150.000
<b>Prevalencia de infección por el VIH</b>		2,8-3,2%
<b>Mecanismo probable de infección</b>	ADVP	10-20%
	Homosexuales	50-55%
	Heterosexuales	25-35%
<b>Sexo</b>	Hombres	75-80%
	Mujeres	20-25%
<b>Niños (menores de 13 años)</b>		<1%
<b>Casos de SIDA desde el inicio de la epidemia</b>		82009
<b>Muertes por VIH/SIDA desde el inicio de la epidemia</b>		52.000-58.000



### **2.2.3. Morbilidad y mortalidad por el VIH**

La mayoría de las personas infectadas por el VIH evolucionarían a SIDA si se dejase seguir el curso natural de la infección. El TAR ha variado esta situación, mejorando de forma espectacular el pronóstico de las personas infectadas, reduciendo la incidencia de SIDA y la mortalidad, convirtiendo a las personas infectadas en pacientes crónicos con esperanzas de vida que tienden a alcanzar a la de la población general[243,244]. El retraso diagnóstico es actualmente el factor más importante condicionante de la esperanza de vida de estas personas.

### **2.3. Historia natural de la infección por el VIH**

En el curso natural de la infección por el VIH se distinguen tres periodos: la infección aguda, la fase asintomática o de latencia clínica y la fase sintomática con aparición de complicaciones, que puede conducir a la muerte del individuo. La infección por el VIH es un ejemplo único de infección viral persistente que causa replicación viral y enfermedad crónica en el 100% de los casos. La persistencia a nivel molecular se explica por múltiples mecanismos y la capacidad del virus para evadir de forma continuada al sistema inmunitario es también multifactorial[245].

La infección aguda o primoinfección ocurre tras la transmisión del VIH y clínicamente puede cursar con síntomas (70%) o pasar totalmente desapercibida (30%), aunque a veces los síntomas solo se identifican de forma retrospectiva a través de una anamnesis dirigida[246]. La clínica remeda un síndrome mononucleósico con adenopatías y rash cutáneo que dura entre una y dos semanas. Durante la infección aguda, la concentración de virus libre circulante es muy elevada para, a las pocas semanas o meses, alcanzarse una situación de equilibrio. La cifra de linfocitos T CD4 circulantes, suele experimentar un descenso moderado durante la infección aguda y luego más paulatino[247]. En la mayoría de los pacientes a los 10-20 días del contagio aparece el antígeno p24 circulante y al cabo de uno a tres meses aparecen el resto de anticuerpos, coincidiendo con el descenso en los viriones circulantes.

El periodo de latencia se caracteriza por la ausencia de manifestaciones clínicas con una inmunidad relativamente preservada. El establecimiento de un nivel de proliferación viral en equilibrio dinámico (*set-point*) y sobretodo el inicio de una hiperactivación crónica del sistema inmune que persistirá hasta el final, es lo que mejor se correlaciona con la progresión de la enfermedad[248-250]. La velocidad de progresión es muy variable de unos individuos a otros, situándose la duración de esta fase entre 7 y 10 años en el 50% de los pacientes.

A partir de ese momento se desarrollan las manifestaciones clínicas que pueden o no ser definitorias de SIDA. El SIDA se define por la presencia de una serie de enfermedades (ver Anexo G) o el descenso de linfocitos T CD4 en sangre periférica por debajo de 50 células/ $\mu$ l[251].

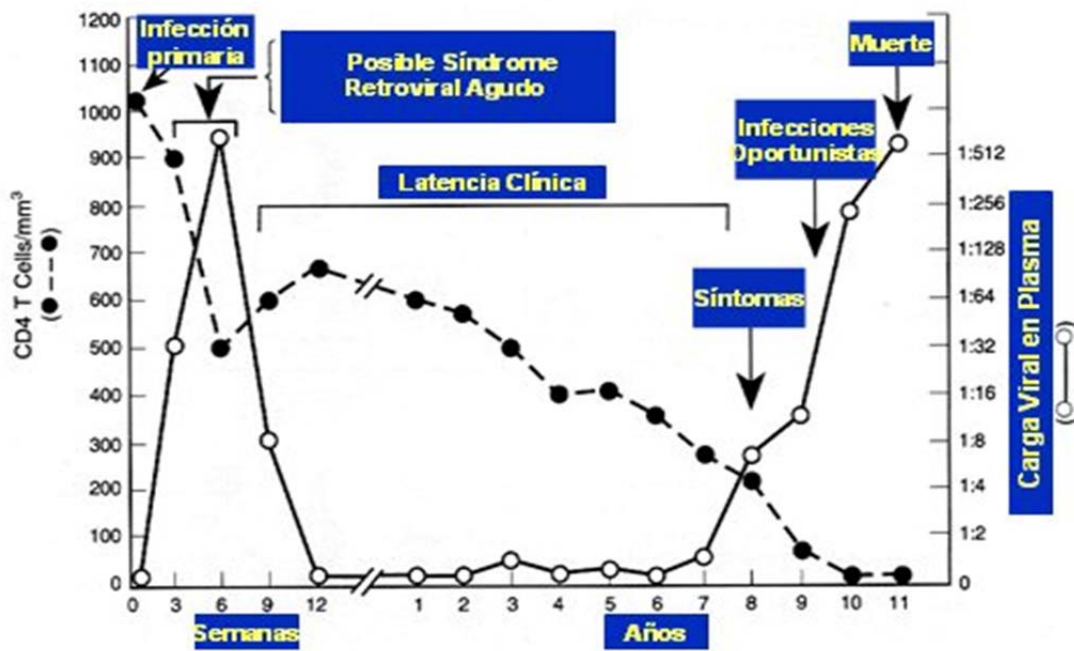


Figura 11. Evolución de la infección VIH sin tratamiento.

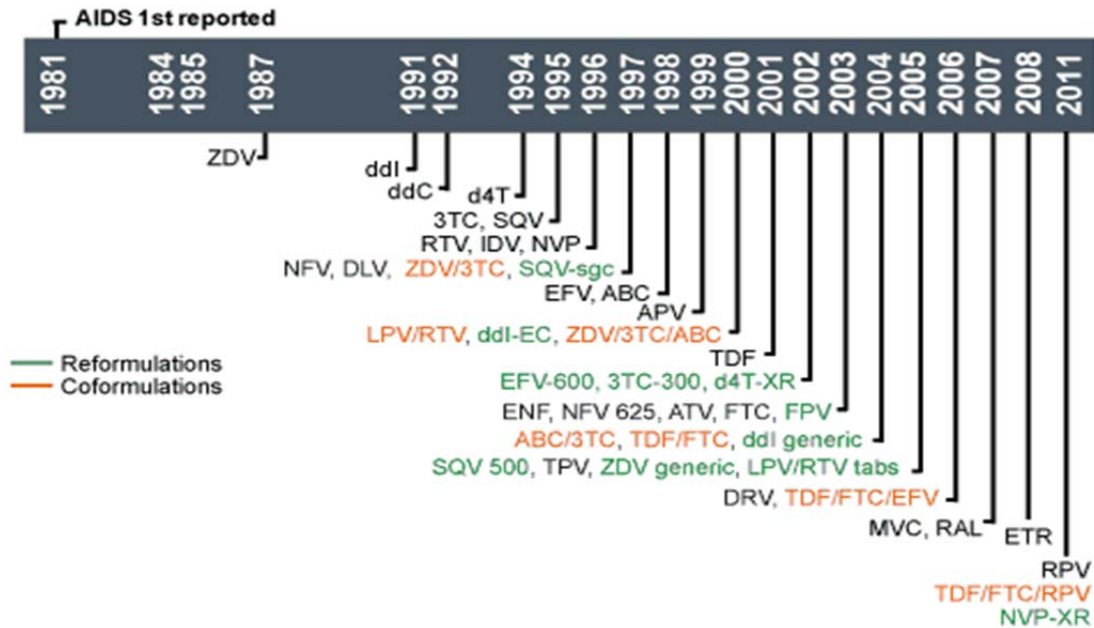
Tras el diagnóstico de SIDA la supervivencia es variable, aunque en ausencia de tratamiento no suele superar los 3 años[252]. Las cifras bajas de linfocitos T CD4, la primoinfección sintomática y la viremia elevada poco tiempo después de la primoinfección se han relacionado con una progresión más rápida de la enfermedad[253,254].

Existe un grupo de pacientes que permanecen asintomáticos y presentan cifras de linfocitos T CD<sub>4</sub> superiores a 500/ml a los 7-12 años del inicio de la infección, sin haber recibido tratamiento, son los conocidos como lentos progresores[255]. Otro grupo especial son los conocidos como controladores de élite. Este es un termino virológico que implica mantener cargas virales indetectables (en general <50 copias/ml) durante periodos prolongados sin tratamiento. Se corresponde al 1% o menos del total de infectados[256]. El 90% de estos controladores de élite son también lentos progresores, pero el 10% continúan perdiendo linfocitos T CD<sub>4</sub>, a pesar de mantener cargas virales indetectables, lo que ilustra la importancia de la activación inmune que presentan estos pacientes, por mecanismos diferentes al propio VIH[256,257].

#### **2.4. Impacto del tratamiento antirretroviral en la historia natural de la infección por el VIH**

Desde 1982 hasta 1996 la infección por el VIH era considerada una enfermedad mortal de forma irremediable, ya que conforme avanzaba la inmunodepresión la mayoría de los pacientes terminaban desarrollando alguna enfermedad definitoria de SIDA. Es a partir de 1987 cuando comienzan a usarse los primeros tratamientos, que fueron desarrollándose durante los años subsiguientes tal como se recoge en la Figura 12.

A partir de 1996 se comprobó que combinaciones de dos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa, producían una inhibición muy significativa de la capacidad replicativa del virus. Esta era de tal magnitud que la carga viral llegaba a hacerse indetectable en más de 50-80% de los pacientes. También se comprobó que este efecto se mantenía por periodos superiores a un año, a diferencia de lo que ocurría con los tratamientos previos (biterapias y monoterapias)[258-260]. Estas combinaciones de tratamiento que incluían un inhibidor de proteasa y dos análogos de nucleósidos, fueron denominadas “tratamiento antirretroviral de gran actividad” (TAR).



3TC, lamivudine; ABC, abacavir; APV, amprenavir; ATV, atazanavir; d4T, stavudine; ddC, zalcitabine; ddI, didanosine; DLV, delavirdine; DRV, darunavir; EFV, efavirenz, ENF, enfuvirtide; ETR, etravirine; FPV, fosamprenavir; FTC, emtricitabine; IDV, indinavir; LPV, lopinavir; MVC, maraviroc; NFV, nelfinavir; RTV, ritonavir; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirine, SQV, saquinavir; TDF, tenofovir; ZDV, zidovudine.

Figura 12. Desarrollo temporal de los diferentes antirretrovirales.

Tras la generalización del TAR se pudo comprobar una marcada disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y consecuentemente de la mortalidad[261-265]. A consecuencia de la disminución de la morbilidad en los pacientes infectados por el VIH, hemos asistido a una disminución drástica de la mortalidad por SIDA. Por otro lado, la extraordinaria recuperación inmunológica con el TAR permitió la interrupción de la profilaxis primaria y secundaria de muchas infecciones oportunistas, hecho inconcebible en la era preTAR[266-270].

Otra consecuencia de la generalización del TAR ha sido el cambio en las causas de morbi-mortalidad en pacientes infectados por el VIH, desde aquellas asociadas con la inmunosupresión hacia otros procesos[264]. En nuestro medio, la infección por el VHC ha cobrado especial relevancia[271-273], siendo la morbilidad y mortalidad de causa hepática una de las más prevalentes en la actualidad. El incremento proporcional de la mortalidad de causa hepática entre pacientes con infección por el VIH se debe, en parte, a la significativa disminución de la mortalidad relacionada con infecciones oportunistas[261], pero también traduce un aumento en el número absoluto de fallecimientos

relacionados con la enfermedad hepática terminal. Este fenómeno es más notorio en cohortes de pacientes con alta prevalencia de coinfección por el VIH y el VHC como sucede en España.

En los últimos años se han añadido al armamentario terapéutico otros grupos de fármacos que amplían las posibilidades de tratamiento para pacientes con patrones resistentes o fracasos virológicos a los grupos clásicos. Hoy en día son excepcionales los pacientes que no pueden recibir un TAR absolutamente efectivo en razón de multirresistencia del VIH.

### **2.5. Similitudes y diferencias entre el VIH y el VHC.**

Ambos son virus ARN, con una distribución universal, vías de transmisión comunes y una fase subclínica prolongada antes de que aparezcan las manifestaciones de la enfermedad. Poseen una cinética de replicación viral rápida, con una importante producción diaria de viriones y elevada viremia, garantizando así su transmisibilidad. Puesto que carecen de enzimas con actividad correctora, comparten gran diversidad genética, que es una de las estrategias fundamentales que ambos virus utilizan para sobrevivir y escapar a la presión inmunológica a la que son sometidos. Ambos virus comparten mecanismos de transmisión relacionados fundamentalmente con la transmisión parenteral.

También presentan alguna diferencia notable. Aunque ambos virus son ARN, el del VHC es monocatenario mientras que el del VIH es bicatenario. Ambos pueden replicarse en las mismas células como monocitos y linfocitos, pero la célula diana del VHC es el hepatocito. El ARN del VIH se transcribe a ADN a través de la transcriptasa inversa, y así se integra en el genoma de la célula infectada constituyendo un provirus integrado. Esta integración motiva la irreversibilidad de la infección por el VIH. Por el contrario, el genoma del VHC no se integra en el ADN celular, lo que permite que el VHC se pueda erradicar espontáneamente o con tratamiento antiviral.

### 3. COINFECCION VHC Y VIH

#### 3.1. Epidemiología

La coinfección por el VIH y el VHC es muy común ya que comparten las mismas vías de transmisión. Se estima que aproximadamente entre el 15-30% de las personas infectadas por el VIH lo están también por el VHC. Ambos virus se pueden transmitir por exposición a sangre y otros hemoderivados, a través de las relaciones sexuales y por vía materno-fetal. La transmisibilidad de la infección por el VHC por cada una de estas vías es diferente. En consecuencia, la prevalencia de la infección por el VHC varía según la distribución de los factores de riesgo que determinan su transmisión[274].

La transmisión del VHC a través de la exposición percutánea a sangre contaminada es 10 veces más frecuente que la del VIH[275] (la infección por el VHC se transmite en 15-30 de cada 1000 pinchazos accidentales frente a 3 de cada 1000 en el caso del VIH). Esto explica que la incidencia de la infección por el VHC sea superior a la del VIH en pacientes ADVP[276,277], así como la elevada prevalencia de la coinfección en este grupo de riesgo (75-95% según las series)[23,278,279] y entre los pacientes hemofílicos (superior al 80%)[280-282].

Actualmente, gracias a las pruebas de cribado para la detección del VIH y del VHC, la transmisión de ambos virus por hemoderivados, es prácticamente anecdótica[35].

La coinfección por el VIH y el VHC es menos frecuente en las personas que adquirieron el VIH mediante las relaciones sexuales, ya que el VIH es más transmisible que el VHC por esta vía[283]. Observaciones recientes sugieren que este es el modo más probable de adquisición del VHC entre los hombres homosexuales infectados por el VIH. Desde el año 2000, la prevalencia y la incidencia de las infecciones por el VHC han aumentado en los homosexuales infectados por el VIH en las grandes ciudades de los Países Bajos, Reino Unido, Francia, EE.UU. y Australia[284-288]. En el caso de las parejas heterosexuales de pacientes hemofílicos coinfectados por ambos virus la prevalencia de infección

por el VIH fue del 13%, mientras que la del VHC sólo alcanzó el 3%[52]. En el caso de parejas heterosexuales de pacientes infectados únicamente por el VHC el porcentaje de infecciones por este virus fue incluso menor[61,289]. La prevalencia de la infección por el VHC en la población general de los países occidentales es inferior a la encontrada en los pacientes que adquirieron la infección por el VIH a través de las relaciones sexuales (2% vs. 5-10%) y se incrementa con el número de contactos[290].

Todos estos datos parecen sugerir que la transmisión sexual, aunque infrecuente, es más probable en las parejas de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, ya que parece existir una mayor capacidad de transmisión del VHC a partir de los pacientes coinfectados[291]. Por otro lado, los estudios diseñados para evaluar si realmente existe un aumento del riesgo de transmisión sexual del VHC en los pacientes VIH no han podido confirmar esta hipótesis, probablemente por el escaso número de pacientes incluidos[49,52,292,293].

La transmisión vertical de la infección por el VIH sin tratamiento se produce entre el 20-30% de los niños nacidos de las madres infectadas sin tratamiento antirretroviral. Estas cifras parecen verse incrementadas si la madre también está infectada por el VHC[294]. La infección por el VHC se transmite al 4-10% de los recién nacidos de madre infectada por el VHC[295-297]. Este porcentaje se triplica[59], alcanzando hasta el 17% si la madre está coinfectada por el VIH[54]. Este fenómeno disminuye si la madre está recibiendo tratamiento antirretroviral[298]. En los recién nacidos, los marcadores de progresión de la enfermedad (carga viral del VHC, valores máximos de alanina aminotransferasa y el aclaramiento espontáneo de la infección por el VHC) sugieren que la evolución de la enfermedad hepática en los pacientes pediátricos coinfectados por el VIH es más agresiva que en los niños monoinfectados por el VHC[299].

Aproximadamente entre el 15% y el 30% de los pacientes infectados por el VIH están infectados también por el VHC en EE.UU. y Europa[300]. Este porcentaje se incrementa hasta casi el 90%, en aquellos pacientes que adquirieron el VIH por el uso de drogas por vía parenteral. En España, el único

estudio multicéntrico realizado hasta ahora, muestra una prevalencia de coinfección activa por el VHC (PCR de VHC positiva) en torno al 55% y una prevalencia de anticuerpos frente al VHC (exposición a la infección por el VHC) que se eleva hasta el 97% en el caso de los pacientes VIH que adquirieron la infección por el uso de drogas parenterales[301]. La prevalencia actual de la infección por el VHC en los pacientes infectados por el VIH en España no se conoce con exactitud y probablemente sea inferior a lo reflejado en el estudio anteriormente citado. Así lo sugieren los hallazgos de un estudio reciente de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS) en donde se ha observado que la prevalencia de coinfección por el VHC en los pacientes infectados por el VIH atendidos por primera vez en los hospitales españoles ha descendido desde el 73,8% en 1997 al 19,8% en 2006[302], disminuyendo de forma paralela al consumo de drogas por vía parenteral. Hay datos posteriores de regiones concretas de España, que confirman esta tendencia al descenso[278].

Estos datos son de gran interés, pero necesitamos nueva información sobre la prevalencia de la infección por VHC y sobre la morbi-mortalidad por hepatopatía en los pacientes infectados por el VIH puesto que en la última década han ocurrido cambios importantes que pueden estar modificando el panorama de esta coinfección. En primer lugar, los importantes cambios epidemiológicos en los mecanismos de transmisión del VIH[302]. En segundo lugar, el efecto beneficioso del TAR sobre la evolución de la fibrosis hepática. Los avances que han ocurrido en el tratamiento del VIH han dado lugar a que en todos los escenarios terapéuticos (inicio, simplificación y rescate) dispongamos de pautas de tratamiento más eficaces, tolerables y seguras que permiten el control de la replicación viral en casi la totalidad de los pacientes tratados, incluidos los coinfectados por VHC[303-305]. En tercer lugar, hay que mencionar la difusión del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, que aunque con una eficacia todavía no óptima en este grupo de población, pueden erradicar el VHC en aproximadamente un 30% de los coinfectados que lo inician[306-308], y reducir el riesgo de descompensación y muerte por hepatopatía[309]. Y en último lugar, las técnicas actuales de diagnóstico aplicables a los pacientes con infección



por el VHC son mucho más precisas. Se han estandarizado los criterios diagnósticos que permiten definir el estado de la infección (activa o no activa) y se han desarrollado técnicas no invasivas que permiten definir el grado de evolución de la hepatopatía.

### **3.2. Influencias mutuas de los virus VIH y VHC**

#### **3.2.1. Respuesta inmunológica frente al VHC en los pacientes coinfectados por el VIH**

En diversos estudios realizados en pacientes infectados por el VHC, con y sin infección por el VIH, se ha documentado una carga viral del VHC muy superior entre los sujetos coinfectados por ambos virus[238,310-314]. Otros estudios de laboratorio han demostrado que los pacientes con infección por el VIH tienen una respuesta linfoproliferativa disminuida frente a antígenos del VHC respecto a los pacientes con infección exclusivamente por el VHC, lo que podría explicar la mayor viremia del VHC observada en los pacientes con VIH y de forma independiente ser la causa de una evolución más agresiva de la hepatopatía en estos pacientes[315].

#### **3.2.2. Replicación y transmisibilidad del VHC en los pacientes coinfectados por el VIH**

Como ya se ha expuesto, el VIH parece aumentar la capacidad de transmisión del VHC por vía sexual y materno-fetal, lo que podría relacionarse con esta mayor viremia del VHC en los pacientes coinfectados por ambos virus[311,316].

#### **3.2.3. Daño hepático en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC**

Varios estudios realizados sobre biopsias hepáticas han demostrado mayor grado de afectación histológica (necrosis, inflamación y fibrosis) en los pacientes coinfectados[317,318].

La fibrosis hepática parece desarrollarse con mayor celeridad en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC de forma independiente a otros

factores de riesgo de progresión como edad, sexo, duración de la infección por el VHC y especialmente el consumo de alcohol[125]. Más del 25% de los pacientes coinfectados desarrollan cirrosis después de 15 años, mientras que en series de pacientes sin coinfección por el VIH solo lo hace el 6,5%[319-323].

Benhamou et al. ya describieron un mayor porcentaje de fibrosis, de cirrosis y de progresión entre los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con respecto a los mono infectados. Los índices de actividad necroinflamatoria en biopsias hepáticas de coinfectados fueron mayores y se estimó que el tiempo medio de evolución a cirrosis hepática desde el inicio de la infección por el VHC en estos pacientes es de 26 años (rango 22-34 años), mientras que en mono infectados es de 38 años (rango 32-47 años)[125].

Con estos datos de progresión acelerada, se estima que la cirrosis aparece 12 años antes que en los pacientes mono infectados y es mayor el riesgo de presentar complicaciones relacionadas con hepatopatía avanzada (descompensación hepática, hepatocarcinoma...)[317,320,324]. No se conoce bien el mecanismo subyacente para justificar esta progresión acelerada, pero se cree que está relacionada con la inmunosupresión que presentan los pacientes coinfectados[123,323,325]. La tasa de progresión a fibrosis es mayor entre los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a 200/ $\mu$ l, los que adquirieron la infección por el VHC a partir de los 25 años y los que consumen más de 50 gr de alcohol al día[125].

Por otro lado, la introducción del TAR disminuye el riesgo de progresión de la hepatopatía pero no parece corregir completamente los efectos adversos del VIH sobre el pronóstico de la infección por el VHC[326].

En los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH se han confirmado los mismos factores de riesgo para la progresión de la hepatopatía crónica por el VHC que en los mono infectados[125]. Algunos de ellos como el consumo de alcohol son modificables y altamente prevalentes en algunos subgrupos de pacientes infectados por el VIH. La intervención sobre estos factores y su corrección son la base de la prevención secundaria en aquellos casos en los que

no se considere el tratamiento antiviral de la infección por el VHC y un requisito previo imprescindible antes de iniciar dicho tratamiento.

#### **3.2.4. Historia natural de la infección por el VHC en los pacientes coinfectados por el VIH**

Entre el 60-75% de los individuos no infectados por el VIH con infección aguda por el VHC no presentan síntomas y el tiempo aproximado para el desarrollo de seroconversión es de unos 50 días, durante los cuales se observan niveles de viremia muy elevados, que descienden al desarrollarse la respuesta inmunológica. En el 15-25% de los casos la infección se resuelve espontáneamente y en el resto acaba cronificándose. Este elevado porcentaje de enfermedad crónica viene determinado, en parte, por la respuesta inmunológica del huésped.

No se ha demostrado que la infección aguda por el VHC sea diferente en cuanto a expresividad clínica o gravedad en pacientes previamente o concomitantemente infectados por el VIH respecto a los mono infectados.

Teniendo en cuenta la importancia de la respuesta inmunológica para conseguir la erradicación del VHC tras la primoinfección, es probable que en los pacientes coinfectados de forma simultánea o previa por el VIH, presenten una respuesta inmunológica alterada que pueda facilitar la cronificación de la infección aguda por el VHC[327,328].

Entre el 15-45% de los pacientes con serología positiva frente al VHC no coinfectados por el VIH, no tienen infección activa por el VHC (PCR VHC negativa), indicando aclaramiento espontáneo de la infección. La frecuencia varía según las características de la población estudiada[86,117,329]. En los pacientes coinfectados por el VIH esta proporción está escasamente estudiada. En España los datos de un estudio multicéntrico en 2005 mostraron un 12-15% de pacientes expuestos al VHC con PCR VHC negativa sin tratamiento previo[301]. En otros estudios la cifra de infección crónica por VHC en coinfectados tras exposición es del 90%[330]. Esto parece sugerir un aumento del riesgo de cronificación de la infección por el VHC en los pacientes coinfectados por el VIH o bien, según los

escenarios, un mayor grado de exposición al VHC. Algunos estudios cifran este incremento del riesgo de infección crónica activa en más del doble con respecto a los pacientes mono infectados, con tan sólo un 5-10% de pacientes capaces de erradicar de forma espontánea el VHC[328,331,332].

En los pacientes mono infectados por el VHC entre el 15-20% desarrollarán cirrosis tras 20 años de evolución y de ellos un 5-10% un hepatocarcinoma tras 30 años. Sin embargo, la inmunodeficiencia asociada al VIH parece acelerar el curso de la infección por el VHC, modificando la historia natural con una progresión más rápida de la hepatopatía[48,125,127,143,309,320]. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar cirrosis o hepatopatía descompensada es casi tres veces superior en los pacientes coinfectados frente a los mono infectados[123,319,333], situándose la prevalencia de cirrosis en España en pacientes coinfectados en torno al 10-12%[301].

Además, los factores que favorecen la progresión a cirrosis y aparición de hepatocarcinoma, fundamentalmente el consumo de alcohol y la coinfección por el VHB, son altamente prevalentes en los pacientes VIH coinfectados por el VHC. En algunas series se recogen ingestas elevadas de alcohol en más del 30% de estos pacientes, lo que supone un aumento cuatro veces superior de desarrollar cirrosis y anticipar su aparición en 10 años[125]. En otros estudios se constata que la aparición de hepatocarcinoma es más rápida entre los sujetos coinfectados[334-336].

Por tanto, no es de extrañar que la hepatopatía por el VHC se haya convertido en una de las causas más frecuentes de hospitalización y muerte en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, especialmente desde la introducción del TAR[264,272,273]. En la misma línea cabe destacar que la erradicación del VHC en pacientes coinfectados, después del tratamiento con interferón y ribavirina, reduce de manera significativa la incidencia de descompensaciones hepáticas y de muerte por hepatopatía en coinfectados[309].

Por este motivo, los pacientes infectados por el VIH deberían considerarse un grupo preferente para considerar tratamiento antiviral específico de la

hepatitis C crónica, para realizar medidas encaminadas al abandono del consumo de alcohol y a preservar una buena situación inmunológica[125,274].

### **3.2.5. Historia natural de la infección por el VIH en los pacientes coinfectados por el VHC**

Es menos evidente que la coinfección por el VHC sea un factor de progresión de la infección por el VIH, acelerando la caída de linfocitos T CD<sub>4</sub> y favoreciendo el deterioro inmunológico. Los estudios realizados hasta el momento son contradictorios[337-345].

Este posible impacto negativo del VHC sobre la progresión del VIH[304,346], puede estar mediado por un aumento de la replicación del VIH a través de la estimulación inespecífica del sistema inmune[347], por depleción linfocitaria con disminución de la reconstitución inmunológica que se produce tras el tratamiento antirretroviral, o incluso por interrupciones del mismo motivadas por toxicidad hepática asociada, más frecuente en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC[348-350].

### **3.2.6. Tratamiento antirretroviral en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC**

- *Eficacia del tratamiento*: Algunos trabajos describen una mayor dificultad en la recuperación de las cifras de linfocitos T CD<sub>4</sub> tras la introducción del tratamiento antirretroviral[337,345]. El mecanismo por el que se produce este fenómeno podría estar relacionado con la infección de células del sistema inmune por el VHC con la consiguiente depleción linfocitaria asociada[351]. Por el contrario, en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC no se ha descrito una menor eficacia del TAR en términos de control de la replicación viral que no pudiera ser explicada por otros factores relacionados como diferente adherencia al tratamiento.
- *Hepatotoxicidad*: La infección por el VHC incrementa el riesgo de hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral, que se multiplica en pacientes con fibrosis avanzada[352]. Ha sido descrita prácticamente con

todos los ARV y su incidencia global se sitúa entre el 8,5-23% de todos los pacientes que inician TAR[353,354]; parece ser mayor con los inhibidores de la proteasa (9%) y algo menor con los no análogos (8,5%) y análogos de nucleósidos (8%). No obstante, solo en una cuarta parte de los casos la hepatotoxicidad condiciona una interrupción permanente del tratamiento antirretroviral.

La hepatotoxicidad de los ARV es más frecuente en los pacientes con hepatopatía crónica, y más específicamente en aquellos con infección crónica por el VHB o el VHC[348,355-358]. Sin embargo, la mayor parte de estos pacientes tolerarán los ARV sin toxicidad significativa[348]. Por ello, la coinfección por el VHC o el VHB y el VIH no constituye una contraindicación para utilizar ninguno de los fármacos antirretrovirales disponibles, aunque la vigilancia de la hepatotoxicidad es obligada en todos los casos.

Esta mayor toxicidad hepática asociada al tratamiento antirretroviral en los pacientes coinfectados parece tener un origen multifactorial. Se han implicado varios mecanismos como la reconstitución inmunológica, el incremento de la replicación viral del VHC, la mayor toxicidad directa de los fármacos por disminución de su metabolismo o un aumento de la susceptibilidad a la disfunción mitocondrial[359-361].

Como los pacientes coinfectados con el VIH y el VHC pueden tener un mayor riesgo de toxicidad hepática asociado al TAR[362], deberán tener una monitorización más estrecha de las enzimas hepáticas cuando dicho tratamiento sea instaurado y, si es posible, se evitarán los fármacos con mayor riesgo de hepatotoxicidad[348,363].

### **3.3. Tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el VIH**

El objetivo primario del tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica en los pacientes coinfectados por el VIH es la erradicación de la infección por el

VHC y secundariamente reducir el riesgo de progresión a cirrosis y de desarrollar las secuelas asociadas a esta patología.

El tratamiento antirretroviral se asocia con una menor incidencia de mortalidad hepática en pacientes coinfectados[364,365]. El número de linfocitos T CD4 es uno de los condicionantes para iniciar o diferir el tratamiento de la hepatitis C con respecto al tratamiento antirretroviral.

Se debe considerar el tratamiento de la hepatitis C crónica cuando los beneficios superen los riesgos de dicho tratamiento, esencialmente pacientes con un grado de fibrosis mayor de 1 en la escala METAVIR en la biopsia o con fibrosis significativa detectada por métodos no invasivos, en ausencia de contraindicaciones (Tabla 3). Se debe descartar la presencia de infección oportunista activa y que el recuento de linfocitos T CD4 se encuentre por encima de 200/μl. Cuando se desestima el tratamiento del VHC por ausencia de fibrosis significativa, ésta debe reevaluarse cada 2-3 años. Algunos autores proponen tratamiento en presencia de factores de buena respuesta (genotipo 2-3 o genotipo 1 con carga viral baja), incluso independientemente del grado de fibrosis.

**Tabla 3. Contraindicaciones para el tratamiento de la hepatitis C crónica en los pacientes coinfectados por el VIH**

Contraindicaciones del tratamiento de la hepatitis C crónica
Enfermedad hepática descompensada
Hepatitis autoinmune
Enfermedad psiquiátrica grave
Epilepsia
Diabetes mellitus mal controlada
Anemia con Hb<11 gr/dl o hemoglobinopatías
Cardiopatía isquémica
Enfermedad cerebrovascular
Embarazo o rechazo de la contracepción
Insuficiencia renal crónica con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min
Consumo activo de drogas y/o alcohol

El criterio de curación tras el tratamiento antiviral es la indetectabilidad del ARN del VHC en sangre a las 24 semanas de haber finalizado el tratamiento, lo que se conoce como respuesta viral sostenida.

Los factores asociados a mejor respuesta al tratamiento de la hepatitis C son similares a los de los pacientes mono infectados, entre los que cabe destacar el genotipo 2 y 3, la viremia de VHC baja al inicio del tratamiento y el sexo femenino[366]. Entre los pacientes infectados por el VIH la respuesta al tratamiento es tanto más eficaz cuanto mejor es la situación inmunológica del paciente. La determinación de los polimorfismos de IL28B puede ayudar a evaluar las posibilidades de respuesta al tratamiento[367]. El tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados se basa en la administración conjunta de interferón pegilado y ribavirina durante 48 semanas. Con esta combinación se obtiene la respuesta viral sostenida en el 27-55% de los pacientes tratados (62% para los pacientes infectados por los genotipos 2 y 3, y 29% para los infectados por el genotipo 1)[308]. Estas tasas son más bajas que las obtenidas en pacientes mono infectados donde la respuesta global alcanza el 54-63%[205-207]. A esta menor tasa de respuesta entre los pacientes coinfectados puede contribuir la alteración inmunológica secundaria a la infección por el VIH, la mayor viremia del VHC, el mayor grado de evolución histológica, el menor aclaramiento del VHC en las primeras fases del tratamiento o el elevado porcentaje de abandonos de tratamiento que se observa en estos pacientes bien sea por efectos secundarios bien por baja adherencia. La introducción de los nuevos antivirales directos (boceprevir y telaprevir) permitirá mejorar las tasas de curación e incluso acortar la duración de los tratamientos en los pacientes coinfectados[121].

La mayoría de los pacientes que reciban tratamiento desarrollarán algún efecto secundario. El manejo de estas toxicidades es uno de los pilares del tratamiento ya que un adecuado manejo permitirá mantener el tratamiento, maximizando las posibilidades de éxito. El espectro y frecuencia de los efectos adversos es similar a los de los pacientes mono infectados[205,206], excepto la anemia asociada a ribavirina más frecuente en pacientes coinfectados por el VIH,



especialmente si el paciente recibe también AZT (zidovudina) y la posibilidad de desarrollar toxicidad mitocondrial y pérdida de peso por interacción de la ribavirina con análogos de nucleósidos del tratamiento antirretroviral[368-370].

En la actualidad se aconseja completar 48 semanas de tratamiento en aquellos pacientes que consiguen un descenso de 2 logaritmos de carga viral del VHC tras 12 semanas de tratamiento y una carga viral indetectable tras 24 semanas de tratamiento. Las estrategias para acortar el tratamiento en pacientes que responden rápidamente (ARN de VHC negativo tras 4 semanas de tratamiento) en presencia de factores predictores de respuesta viral sostenida (ausencia de cirrosis, genotipo 2-3 y viremia baja) han de ser exploradas en pacientes infectados por el VIH. En aquellos pacientes que no consiguen un descenso de carga viral de 2 logaritmos tras 12 semanas, se aconseja la interrupción del mismo, ya que esta falta de respuesta tiene un elevado valor predictivo negativo de alcanzar la respuesta viral sostenida[371].

Alcanzar la respuesta viral sostenida da lugar a beneficios ampliamente reconocidos que incluyen la mejoría de la histología hepática[225,372,373] y la reversión de la cirrosis en algunos pacientes[372,374,375], la mejora de la supervivencia y la reducción de descompensación hepática en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis[199,376,377], y la reducción de la incidencia de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis hepática relacionada con el VHC[200]. En pacientes coinfectados por el VIH y el VHC que obtuvieron respuesta viral sostenida después del tratamiento con interferón y ribavirina se reducen las complicaciones y la mortalidad relacionadas con el hígado[309], así como la progresión del VIH y la mortalidad no relacionadas con la enfermedad hepática[378].

#### **3.4. Prevención de la infección por otros virus de hepatitis en el paciente coinfectado por el virus del VIH y la hepatitis C**

Aquellos pacientes coinfectados por el VIH y el VHC que sean susceptibles a la infección por el VHA o el VHB deben ser vacunados[379-381].

La elevada prevalencia de anticuerpos frente al VHA en nuestro medio (mayor del 90% a partir de los 40 años y en torno al 50% entre los 25 y 30 años) hace que la realización de una serología de cribado para detectar exposición al VHA sea una medida coste-eficiente, por lo que debería realizarse con el fin de indicar la vacunación en los individuos no expuestos[382], más aun teniendo en cuenta que el riesgo de hepatitis fulminante asociado a la infección por el VHA está aumentada en los pacientes con otras hepatopatías[383,384]. Aunque la inmunogenicidad de la vacuna está disminuida en los pacientes con inmunodeficiencia avanzada (menos de 200 linfocitos T CD4/ $\mu$ l), es elevada en los pacientes con inmunidad preservada con tasas de seroconversión cercanas al 70%[385,386]. Por ello, la recomendación de la vacunación está especialmente dirigida a pacientes susceptibles de ser infectados por el VHA con cifras de linfocitos T CD4 superiores a 200/ $\mu$ l[386-389].

Los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo elevado de desarrollar una infección crónica por el VHB tras la primoinfección, con el consiguiente aumento del riesgo de progresión de la hepatopatía en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, y de desarrollo de hepatotoxicidad asociado al tratamiento antirretroviral[348]. En España, la prevalencia de exposición a este virus es elevada entre los principales grupos de riesgo para la infección por el VIH, sobre todo en pacientes ADVP (70%) y homosexuales (41%)[278]. Por ello la determinación de la serología frente al VHB también tiene una buena correlación coste-eficacia entre los pacientes infectados por el VIH.

La respuesta inmunogénica de la vacuna frente al VHB es menor en los pacientes infectados por el VIH, relacionándose con el recuento de linfocitos T CD4 (desarrollo de respuesta inmune humoral específica en el 70% de los pacientes con más de 500 linfocitos T CD4/ $\mu$ l)[380,390-392]. El uso de dosis mayores de antígeno, de un mayor número de inoculaciones (hasta 4 dosis con doble antígeno) o de adyuvantes permite alcanzar tasas de seroconversión de casi el 90%[393,394].

### 3.5. Trasplante hepático

Desde la introducción del TAR en 1996, la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH ha aumentado de forma importante[395]. Actualmente los pacientes infectados por el VIH fallecen a causa de eventos considerados no relacionados con el SIDA, fundamentalmente de patología hepática relacionada con el VHC[263,396,397]. En consecuencia el trasplante hepático es cada vez más necesario en esta población[398]. En la actualidad, desde 1999 en España, la infección por el VIH no es contraindicación absoluta para el trasplante hepático y se realiza en pacientes cuidadosamente seleccionados en países desarrollados[399]. En la era del TAR se han alcanzado buenos resultados en trasplante hepático en aquellos pacientes infectados por el VIH con patología hepática no relacionada con el VHC; sin embargo los resultados obtenidos en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC son peores que los obtenidos en pacientes mono infectados por el VHC[400-402]. Aunque algunos estudios que han visto la luz recientemente, abren una puerta esperanzadora al trasplante hepático en los pacientes coinfectados[403].

En España se realizó el primer trasplante hepático en el año 2002 en el Hospital de Bellvitge (Barcelona)[404]. Desde entonces se han realizado casi un centenar de trasplantes hepáticos en pacientes coinfectados, con una supervivencia a corto plazo similar a la de los mono infectados y algo menor a los 5 años[405].

En 2005 se publicó el primer documento de consenso para el trasplante de órgano sólido en los pacientes infectados por el VIH, donde se incluye el trasplante hepático[406], elaborado por un equipo multidisciplinar compuesto por representantes del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), el Grupo de Estudio de las Infecciones en Trasplantados (GESITRA) de la SEIMC, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y la Secretaria del Plan Nacional del SIDA (PNS). Este documento establece las bases y criterios para considerar el trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH.

La evaluación previa y posterior al trasplante debe realizarse por un equipo multidisciplinar en el que se incluyen además del equipo de trasplante, especialistas en enfermedades infecciosas y SIDA, expertos en psiquiatría y trastornos de dependencia y un trabajador social.

Los pacientes infectados por el VIH deben cumplir los siguientes criterios para el trasplante hepático en base a la situación de su infección: que no hayan presentado eventos que definen el SIDA (excepto tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *Pneumocystis jiroveci*), que presenten un recuento de linfocitos T CD4 + mayor de 100 células / $\mu$ l ( $> 200$  células /  $\mu$ l en los casos con antecedentes de infección oportunista) y una carga viral de VIH-RNA indetectable o que pueda ser suprimible con tratamiento antirretroviral combinado. También deben ser ex usuarios de drogas intravenosas con abstinencia en el consumo de heroína y/o cocaína durante más de 2 años. El período mínimo de abstinencia de consumo de alcohol debe ser de 6 meses.

En cuanto a la enfermedad hepática, los criterios de aceptación de los pacientes con VIH para el trasplante fueron los mismos que los seguidos en España para pacientes VIH negativos: un mínimo de Child-Pugh de 7 para los pacientes con cirrosis y para los pacientes con hepatocarcinoma presencia de un tumor  $<5$  cm, o dos o tres tumores  $<3$  cm en ausencia de invasión tumoral macrovascular y metástasis extrahepáticas.

El TAR que actualmente reciben estos pacientes permite que presenten un excelente control clínico, inmunológico y virológico de la infección por el VIH, pero puede ser causa de diversas toxicidades así como múltiples interacciones farmacológicas. Por este motivo es importante la selección cuidadosa de regímenes de tratamiento seguros y con las mínimas interacciones posibles. En estos pacientes es precisa la monitorización terapéutica de niveles de inmunosupresores, siendo los regímenes indicados los mismos que en los pacientes no infectados por el VIH. El control posterior al trasplante y la profilaxis antibiótica que se debe administrar se recoge en las recomendaciones

nacionales[407]. Siguiendo los criterios indicados no hay mayor riesgo de infecciones y tumores oportunistas en estos pacientes.

En España el primer estudio donde se recogieron datos fiables para estimar el porcentaje de pacientes con infección por el VIH y cirrosis candidatos a trasplante hepático se realizó en 2002, rondando en torno al 16-18%[301]. Conocer la situación real de la hepatopatía por el VHC en la actualidad, sería muy trascendente para poder adecuar convenientemente el tratamiento y las indicaciones de trasplante hepático en estos pacientes coinfectados.

#### **4. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

En nuestro país, la epidemia de infección por el VIH se inició en los primeros años de la década de 1980 en relación con el uso de drogas por vía intravenosa y la transfusión de hemoderivados, quedando la vía de transmisión sexual en segundo lugar. Las infecciones por los virus de las hepatitis comparten estos mecanismos de transmisión, y por tanto las coinfecciones son relativamente frecuentes. Hasta 2002, con los datos del estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01 no hubo en España estudios fiables disponibles sobre prevalencia de la infección por virus de hepatitis en pacientes coinfectados por el VIH, y los existentes o no eran de ámbito nacional o no habían abordado de forma completa las características clínicas de las coinfecciones por los diversos virus de hepatitis.

En los últimos 8 años muchos factores han podido determinar un cambio en las prevalencias descritas. La vía de transmisión predominante de la infección por el VIH ha dejado de ser la adicción a drogas por vía parenteral. Un importante número de pacientes, muchos de ellos coinfectados por el VHC, han fallecido por evolución de la infección por el VIH, por hepatopatía o por otras causas. Además, han aparecido nuevos tratamientos antirretrovirales con actividad frente a los virus de las hepatitis y ha habido oportunidad para tratar y vacunar a más pacientes coinfectados por el VIH y el VHC.

Con esta perspectiva es absolutamente relevante que se analice, con una metodología similar al estudio GESIDA previamente descrito[301], la prevalencia

actual de las infecciones por hepatitis, y especialmente por VHC, entre los pacientes infectados por el VIH en nuestro medio, sus características clínicas, la coexistencia de factores modificables de progresión de la hepatopatía, el manejo actual de la hepatopatía que se realiza en estos pacientes y la situación potencial en cuanto a manejo terapéutico. De esta manera se podrá valorar los cambios producidos en los últimos 8 años, tanto en las prevalencias como en las características clínico epidemiológicas de los coinfectados, el impacto de las medidas tomadas, en especial del tratamiento de la hepatitis C y estimar las necesidades futuras terapéuticas y preventivas en la población actualmente coinfectada por VIH y VHC. El estudio que proponemos tiene por objetivo permitir dicho análisis.

**HIPOTESIS**

---





Las hipótesis de este trabajo son:

1. Persiste una alta prevalencia de exposición a VHC y de coinfección activa (PCR VHC+) por el VHC en pacientes infectados por el VIH en nuestro medio, pero significativamente inferior a la de 2002.
2. Respecto al año 2002, actualmente existe un mayor porcentaje de pacientes coinfectados por el VHC y el VIH que cumpliendo criterios de tratamiento del VHC, han iniciado dicho tratamiento.
3. Los pacientes coinfectados por el VIH y VHC presentan una peor situación inmunológica, un peor control virológico del VIH y reciben diferentes pautas de TAR que los pacientes con el VIH no coinfectados por el VHC.
4. Los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC actualmente presentan un mayor porcentaje de pacientes con TAR, una mejor situación inmunológica y un mejor control virológico que hace 8 años.
5. Entre los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC el número de pacientes candidatos a trasplante hepático y el número de pacientes que han sido trasplantados se ha incrementado en los últimos 8 años.



## **OBJETIVOS**

---



### **1. OBJETIVOS PRINCIPALES**

1. Conocer la prevalencia actual de la coinfección por el VHC en pacientes infectados por el VIH en nuestro medio, tanto en términos de exposición como de infección activa y comparar con la obtenida en 2002.
2. Analizar y describir las características epidemiológicas y clínicas del paciente coinfectado por el VIH y el VHC en nuestro medio y comparar estos datos con los obtenidos en 2002 y con los pacientes monoinfectados por el VIH.
3. Definir la distribución de los genotipos del VHC en la población de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC. Comparar con los datos obtenidos en 2002.

### **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Estimar el consumo actual de alcohol en pacientes con infección por el VIH y el VHC. Comparar con los datos obtenidos en 2002.
2. Estimación de la proporción de pacientes infectados por el VIH y el VHC que son actualmente candidatos a tratamiento de la hepatopatía con antivirales.
3. Valorar el estadio de Child-Pugh en pacientes con cirrosis coinfectados por el VIH y el VHC en la actualidad. Comparar con los datos de 2002.
4. Estimación de la proporción de pacientes infectados por el VIH y el VHC que son actualmente candidatos a trasplante hepático y comparar los resultados con los obtenidos en 2002.



# **METODOLOGÍA Y POBLACIÓN ESTUDIADA**

---





## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio transversal o de prevalencia con recogida de datos prospectiva y retrospectiva, sobre dos poblaciones con los mismos criterios de inclusión pero atendidos en centros de distintas características cuyos resultados serán complementarios y permitirán con ello valorar todos los objetivos referidos (Anexo A).

Se realizará un estudio comparativo, para valorar los cambios evolutivos con respecto a los datos obtenidos en el estudio GESIDA 29/02 FIPSE 12185/01 , de similares características[301].

## **2. ETICA Y LEGISLACION**

En España, el derecho de privacidad de los pacientes está protegido por el consentimiento informado, regulado por la "Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica". A todos los pacientes a los que se proponía su entrada en el estudio, se les proporcionaba una hoja de información sobre el estudio (Anexo B). Tal y como marca la legislación vigente, todos los pacientes incluidos en este estudio firmaron un documento de consentimiento informado (Anexo B).

Los procedimientos seguidos están de acuerdo con las normas éticas de la "Declaración de Helsinki" y han sido revisados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital La Paz (Anexo C).

## **3. POBLACION, CRITERIOS DE INCLUSION Y AMBITO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un estudio transversal sobre 2 poblaciones de pacientes infectados por el VIH distintas: la cohorte 1, representativa de múltiples centros asistenciales localizados en toda la geografía española y la cohorte 2, que incluye pacientes de tres centros de referencia localizados en la Comunidad de Madrid. Este diseño igual al del estudio realizado por González et al.[301] en 2002, nos va

a permitir realizar las comparaciones pertinentes, para valorar la evolución de la coinfección por el VHC y el VIH en España entre 2002 y 2010.

**Población 1:** Muestra de la cohorte de pacientes pertenecientes a 43 centros sanitarios distribuidos por todo el territorio geográfico español. Cada centro reclutó el 5% de los pacientes con infección por el VIH, resultando en una muestra total de 1458 pacientes, representativa de los casi 30.000 pacientes infectados por el VIH seguidos en estos centros. Los criterios de inclusión en el estudio de los pacientes de esta cohorte fueron:

1. Pacientes diagnosticados de infección por el VIH .
2. Estar en seguimiento en centros sanitarios de cualquiera de las Comunidades Autónomas de España que disponen de consultas externas para seguimiento de pacientes infectados por el VIH y un sistema de registro que permita conocer el número exacto de pacientes infectados en seguimiento en cada centro.
3. Haber acudido a consulta programada durante el período de realización del estudio en su centro sanitario.
4. Llevar un seguimiento mínimo de seis meses en su centro.
5. Dar consentimiento oral o escrito para la utilización de los datos una vez explicado los fines del estudio (Anexo B).

A través de GESIDA se ofreció la participación a todos los centros sanitarios españoles con seguimiento de pacientes infectados por VIH en consultas externas. Los coordinadores del estudio también realizaron una invitación personal a participar a aquellos centros que se conocía, cumplían criterios para su participación en el estudio. Finalmente la participación fue aceptada por 40 centros además de los tres centros coordinadores de Madrid. La relación de centros participantes y su código de participación se recoge en el Anexo A.

**Población 2:** Muestra de una cohorte de pacientes pertenecientes a tres hospitales terciarios de Madrid (Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Ramón y Cajal y Hospital Universitario Gregorio Marañón), con

seguimiento de 6200 paciente infectados por el VIH. La muestra seleccionada representa un 25% de esta población, un total de 1549 pacientes. Los pacientes debían cumplir igualmente todos los criterios de inclusión aplicados a la población 1.

Los tres hospitales pertenecen a la Comunidad de Madrid. La Comunidad de Madrid está dividida en 16 Áreas Sanitarias. El Hospital Universitario La Paz, el Hospital Universitario Ramón y Cajal y el Hospital Universitario Gregorio Marañón son los centros de referencia de las áreas 5, 4 y 1 respectivamente. Todos ellos son centros hospitalarios públicos, de tercer nivel, gestionados por la Comunidad Autónoma de Madrid.

El seguimiento de los pacientes con infección por VIH se realiza en el Servicio de Medicina Interna en el Hospital La Paz y en los Servicios de Enfermedades Infecciosas en el Hospital Ramón y Cajal y el Hospital Gregorio Marañón. Los pacientes incluidos en el estudio procedían de la consulta externa de dichos hospitales. El total de pacientes con infección por el VIH en seguimiento, en el momento del estudio en los tres centros era aproximadamente de 6000 pacientes.

Para minimizar los sesgos de observación, al igual que sucediese en 2002, se ha elegido un diseño sobre dos cohortes de pacientes. La primera de ellas, representativa de la población de pacientes infectados por el VIH en toda la geografía española. El estudio de esta población exigía la participación de múltiples observadores, lo que puede dar lugar a la dispersión de los datos. Para controlar este sesgo se definieron las variables de la forma más precisa posible y la recogida de los datos cualitativos se realizó según categorías predefinidas. La segunda cohorte, fue similar en número de pacientes pero más homogénea, puesto que los datos se obtuvieron en solo tres centros. En esta cohorte el menor número de investigadores y la menor dispersión geográfica hizo que esta cohorte sea más homogénea. Por tanto, el hecho de incluir dos cohortes diferentes nos aportará información complementaria.

#### 4. SELECCIÓN DE PACIENTES Y RECOGIDA DE DATOS

Para la *población 1*, el número de pacientes a incluir en cada centro se estableció según la proporción de pacientes con infección por el VIH seguidos en cada Unidad con respecto al total de pacientes seguidos en todos los centros. Dicha proporción se aplicó también a la muestra calculada.

A través de la Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA se ofreció la participación a todos los centros españoles con seguimiento de pacientes infectados por el VIH en consultas externas y específicamente a cada uno de los centros participantes en el estudio GESIDA 29/02 FIPSE 12185/01. Tras contacto personal, se comprobó que todos los centros incluidos cumplían los requisitos para su participación (ver criterios de inclusión).

En cada centro se seleccionaron los pacientes que de forma consecutiva acudían a consulta programada durante el período establecido de recogida de datos y que aceptaban su participación en el estudio mediante consentimiento informado. En cada centro este período se definió por una fecha de inicio siendo la fecha final de inclusión aquella en que se alcanzó el reclutamiento del número de pacientes requerido en cada centro.

Se estimó que el período de inclusión de pacientes sería siempre inferior a dos semanas. Sin embargo algunas variables pueden requerir un tiempo posterior a la visita para disponer de ellas. Por ejemplo resultados analíticos diferidos no disponibles en el momento de la visita como PCR de VHC o de VIH. Por ello el tiempo de recogida de datos medio en este estudio fue de tres meses.

Para la *población 2*: en cada uno de los hospitales participantes se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, hasta llegar a la muestra preestablecida. El período de recogida de datos aproximadamente fue de seis meses.

En ambas cohortes las variables se recopilaban en un cuaderno de recogida de datos electrónico para cada paciente (Anexo C), al que se accedía mediante usuario y contraseña específicos para cada uno de los centros. Los cuadernos de

recogida de datos adjuntaban un documento explicativo de cómo rellenar de forma apropiada las variables y fueron completadas en cada centro por el personal investigador participante. Algunas de las variables se recogieron durante la entrevista realizada al paciente en la visita clínica en la que quedaba incluido. Otras variables se obtuvieron de la historia clínica del paciente. El investigador principal de cada centro se responsabilizó de que el reclutamiento de los pacientes se realizara de acuerdo con las características del estudio y a que se recogiesen de forma adecuada todos los datos necesarios para completar el cuaderno de recogida de datos. A cada paciente se le adjudicó un código de iniciales y número para preservar la confidencialidad de los datos durante el proceso de análisis de los datos.

## **5. VARIABLES DEL ESTUDIO Y SU DEFINICIÓN**

En cada paciente se consideraron las siguientes variables, que fueron consignadas en el cuaderno de recogida de datos (CRD), tal como se recoge en el anexo D:

### **5.1. Variables sociodemográficas**

- a) Hospital
- b) Comunidad autónoma
- c) Sexo
- d) Fecha de nacimiento
- e) Situación laboral en el momento del estudio según categorías: trabajador activo, desempleado, pensionista (contributiva o no contributiva), ama de casa o estudiante
- f) Estado civil en el momento del estudio según categorías: casado, soltero, separado o divorciado y viudo.
- g) Nivel escolar en el momento del estudio según categorías: sin estudios (si no había finalizado la formación primaria), primarios (si había finalizado formación primaria pero no secundaria), secundarios (si había finalizado la formación secundaria pero no formación superior) y superior (si había finalizado una formación universitaria).

- h) Pareja sexual estable en el momento del estudio. Si existía pareja estable se registró si ésta estaba infectada por VIH y/o VHC, y en caso afirmativo, si se reconocía otro factor de riesgo diferente a la relación sexual con el caso índice.
- i) Número de hijos.

### **5.2. Consumo de alcohol de forma habitual**

Se consideró que un individuo bebía alcohol de forma habitual si refería consumir o haber consumido alcohol al menos una vez por semana de forma continua.

Esta variable se dividió en cuatro categorías: No bebedor (paciente que refería no haber consumido alcohol de forma habitual), ex-bebedor (paciente que refería haber consumido alcohol de forma habitual pero no en los últimos seis meses), bebedor activo (paciente que refería consumir alcohol al menos una vez por semana en los últimos seis meses) y no sabe/no contesta.

En los pacientes que referían consumir alcohol de forma habitual se estimó si el consumo era mayor o menor de 50 gr/día promediando el consumo semanal. En el protocolo se incluyeron normas para el cálculo del consumo medio diario de alcohol (anexo E).

### **5.3. Consumo de otras drogas**

Se recogieron como variables dicotómicas (SI/NO) el consumo actual (referido a los últimos seis meses) de tabaco y el consumo de cualquier sustancia recreativa aparte del alcohol: heroína, cocaína, drogas de síntesis, cannabis, metadona y otras.

### **5.4. Determinaciones de laboratorio**

Estos parámetros fueron determinados mediante la técnica de laboratorio estándar en cada centro.

- a) Hematología: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas.

- b) Bioquímica: gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), creatinina, albúmina, tiempo de protrombina (TP), INR y transaminasas en los últimos doce meses (se registraron tres determinaciones: últimos 12 + 2 meses, 6 + 2 meses, 3 + 2 meses).

#### **5.5. Variables relativas a la infección por VIH**

- c) Factor principal de riesgo para su transmisión. Variable dividida en las siguientes seis categorías: adicción a drogas vía parenteral (ADVP), transfusión de sangre o hemoderivados, relaciones homosexuales entre varones, relaciones heterosexuales, transmisión vertical madre-hijo y desconocida.
- d) Fecha del diagnóstico
- e) Número de linfocitos CD<sub>4</sub><sup>+</sup> (células/ $\mu$ L) en la última analítica.
- f) Carga viral del VIH en la última analítica. En los hospitales de la población 2 se determinó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa (Amplicor HIV-1 monitor, Roche Molecular Systems, Branchburg, New Jersey, USA) o por b-DNA (branched DNA, Bayer), en ambos casos con un límite de detección inferior de 50 copias/ml. En los hospitales de la población 1 las técnicas empleadas eran variables pero fundamentalmente utilizaban la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa (Amplicor HIV-1 monitor, Roche Molecular Systems, Branchburg, New Jersey, USA) o por b-DNA (branched DNA, Bayer) con diferentes grados de sensibilidad siempre inferior a 400 copias/ml
- g) Estadio de la infección por el VIH según los CDC, tal como se recoge en los Anexos F y G[408].

#### **5.6. Variables relativas al tratamiento antirretroviral (TAR)**

- a) Fecha de inicio del TAR

- b) Número y clase de fármacos utilizados. Se determinó si se había utilizado uno a uno cada uno de los fármacos antirretrovirales como variable dicotómica (SI/NO) independientemente del tiempo de su utilización.
- c) TAR actual y cambios del TAR (cualquier modificación realizada en la pauta que incluye o retira un fármaco. No se consideró como un cambio del TAR la modificación de la dosis o de la pauta de administración, ni la introducción de ritonavir con efectos booster).
- d) Hepatotoxicidad. Se consideró hepatotoxicidad cuando el grado de ésta fue considerado suficientemente significativo por el médico como para indicar un cambio del TAR.

### **5.7. Variables relacionadas con la infección por los virus de las hepatitis**

- a) Fecha estimada de la infección por el VHC. Se estimó que un paciente con antecedentes de ADVP e infección o exposición a VHC se infectó en los seis meses posterior al inicio de la adicción a drogas por vía parenteral[33,34]. Si la vía de transmisión probable fue el uso de hemoderivados, se consideró la fecha de inicio de la utilización de los mismos como el momento de la infección. En los demás casos sólo se anotó si la fecha era conocida con seguridad (ej. diagnóstico de hepatitis aguda por VHC).
- b) Estudio serológico: Se determinó por ELISA la existencia en el suero del paciente de anticuerpos antiVHC, antiHBc, antiHBs, antiHBe, antiVHD y antiVHA (IgG) y de antígenos: HBs y Hbe. Mediante el patrón serológico de cada paciente se definieron las variables siguientes:
  - a. Exposición a infección por VHC. Se considera que un individuo ha sido expuesto a infección por VHC si presenta reactividad positiva en suero frente a antígenos del VHC (antiVHC+).
  - b. Exposición a infección por VHA. Se considera que un individuo ha sido expuesto a infección por VHC si presenta reactividad positiva en suero frente al antígeno del VHA (IgG antiVHA+). En caso



- contrario se considera susceptible a infección por VHA (IgG VHA-) y candidato a vacunación.
- c. Exposición a infección por HVB. Se considera que un individuo ha sido expuesto a infección por VHB si presenta reactividad positiva en suero frente al antígeno core del VHB (antiHBc+).
  - d. Susceptibilidad a infección por VHB. Se considera que un individuo es susceptible a infección por VHB si la determinación HBsAg en suero es negativo (HBsAg -) y carece de anticuerpos frente al VHB (antiHBc total y antiHBs negativos). En este caso se considera candidato a vacuna de VHB.
  - e. Infección crónica por VHB. Se considera que un individuo tiene una infección crónica por VHB si la determinación de HBsAg en suero es positiva (HBsAg+).
  - f. Infección crónica por VHB expuestos a infección por VHD. Se considera que un paciente tiene una infección crónica por VHB y exposición a VHD si además de tener HBsAg+ en suero tiene anticuerpos IgG frente a VHD (HBsAg+, IgG VHD+).
  - g. Infección crónica por VHB e infección crónica por VHD. Se considera que un paciente tiene una infección crónica por VHB y VHD si además de tener HBsAg+ en suero tiene anticuerpos IgM frente a VHD (HBsAg+, IgM VHD+).
- c) Estudio virológico: detección del RNA DNA viral del VHC (PCR VHC cualitativa), cuantificación del mismo por PCR (Amplicor HCV Monitor de Roche) o branched DNA (Bayer Diagnostics, Emeryville, CA) y determinación del genotipo viral. Con los datos de esta variable, la serología a VHC y la cifra de GPT se establecieron las siguientes definiciones:
- d) Infección crónica activa por VHC. Se considera que un individuo expuesto a infección por VHC presenta una infección crónica por VHC si la PCR específica en suero es positiva. En caso contrario se considera una infección por VHC resuelta.

- e) Hepatitis crónica por VHC. Se considera que un individuo presenta una hepatitis crónica por VHC si además de presentar una PCR específica positiva en suero presenta elevación de las concentraciones de GPT en suero.

#### **5.8. Variables relacionadas con la hepatopatía**

- a) Existencia de cirrosis:
- a. Clínicos: Se consideró que un paciente presentaba signos clínicos de cirrosis hepática si tenía:
    - i. alteración severa de la síntesis hepática (albúmina <3,5 mg/dl, fibrinógeno <180 mg/dl y actividad de protrombina <50%) en ausencia de otra posible causa
    - ii. Presencia de hipertensión portal valorada por hallazgos exploratorios (esplenomegalia, circulación colateral, ascitis), analíticos (trombopenia por hiperesplenismo), ecográficos o endoscópicos (varices esofágicas o gastropatía por hipertensión portal).
  - b. FIBROSCAN®: Se consideró diagnóstico de cirrosis por encima de 14 KPa.
  - c. Histológicos: Se consideró el diagnóstico de cirrosis en presencia de nódulos de regeneración en la biopsia hepática.
- b) Gravedad de la cirrosis: Se estableció según la clasificación por estadios de Child-Pugh[409], tal como se recoge en el anexo H.
- c) Complicaciones asociadas a cirrosis presentes o pasadas. En pacientes con criterios clínicos o histológicos de cirrosis se registró la historia de encefalopatía hepática, hemorragia digestiva por varices esofágicas o gastropatía por hipertensión portal, descompensación hidrópica, ictericia o peritonitis espontánea, cada una de ellas como una variable dicotómica (SI/NO).

### 5.9. Variables relativas al tratamiento antiviral específico de la hepatopatía por VHC

*a) Paciente en el que se debiera considerar el tratamiento antiviral de la hepatitis crónica por VHC.*

Esta variable se definió de acuerdo con los criterios establecidos para dicha consideración en pacientes sin infección por el VIH. Actualmente se recomienda el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC en situaciones con riesgo elevado de progresión a cirrosis, lo que incluye a pacientes con, RNA de VHC positivo en sangre y/o una biopsia hepática con fibrosis portal o en puentes y al menos un moderado grado de inflamación o necrosis y/o FIBROSCAN® compatible con >14 KPa. Actualmente, el criterio histológico no se considera absolutamente imprescindible, especialmente cuando el paciente reúne criterios predictivos de alta probabilidad de respuesta. Por otro lado, no está establecido el beneficio del tratamiento si el paciente es mayor de 60 años o tiene una cirrosis estadio B o C de Child. Por todo ello, para los fines de este estudio, definimos como criterios mínimos para considerar tratamiento antiviral la edad menor de 60 años, infección crónica activa por VHC (PCR VHC+) y ausencia de criterios de cirrosis en estadio B o C de Child (ver anexo H ). Respecto al 2002 se ha incluido el criterio del FIBROSCAN®, del que no se disponía en ese momento.

*b) Paciente candidato al tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C.*

Esta variable se definió como aquél paciente con criterios mínimos para considerar tratamiento de hepatitis crónica por VHC, buen control de infección por el VIH, sin contraindicaciones para el tratamiento con interferón y ribavirina y que a juicio de su médico no existiera una baja relación beneficio/riesgo del tratamiento ni presunción de intolerancia o mal cumplimiento. Se consideró buen control de la infección por el VIH aquellos pacientes en quienes no estaba indicado el TAR o en quienes estando en tratamiento antirretroviral presentarían cifras de linfocitos CD4+ superior a 200 células/uL y viremia VIH inferior a 400 cop/ml. Se consideró contraindicado el tratamiento con interferón y ribavirina en caso de embarazo, alteraciones psiquiátricas graves, enfermedad cardiovascular,

insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min, alteraciones hematológicas (neutropenia inferior a 1500 células/ul, trombopenia inferior a 50.000 células/ul o anemia por hemoglobina inferior a 11 gr/dl en mujeres o a 12 gr/dl en varones).

En los pacientes considerados no candidatos al tratamiento de la hepatitis crónica C se registró la causa para esta consideración entre las varias opciones predefinidas no necesariamente excluyentes entre sí.

*c) Paciente al que se ha ofertado iniciar tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C.*

En esta variable se recogía, si tratándose de un paciente clasificado previamente como candidato al tratamiento de la hepatitis crónica C se le había indicado el inicio de dicho tratamiento. En los que no se había ofertado se registró la causa de no haberlo hecho entre varias posibilidades predefinidas:

- Insuficiente información sobre eficacia y/o seguridad
- Problemas de disponibilidad
- No consideración de tratamiento hasta ese momento
- Otras

*d) Paciente que ha realizado o iniciado tratamiento antiviral específico de la hepatitis crónica C.*

Se consideró tratamiento antiviral específico de la hepatopatía al tratamiento previo con interferón, asociado o no a ribavirina, indicado con la finalidad de erradicar la infección por VHC. Tratándose de un paciente en quien se había indicado tratamiento específico de la hepatopatía, en caso de no haberlo iniciado o realizado se justificó según posibilidades predefinidas:

- Negativa del paciente a tratarse
- Decisión del paciente o del médico de posponer el inicio del tratamiento
- Otras justificaciones.

*e) Realización de FIBROSCAN®*

Se registró si al paciente se le había realizado una medición de la rigidez hepática mediante FIBROSCAN® en algún momento. En el caso de aquellos pacientes en los que se había realizado más de un estudio, se consignó la última medida de la rigidez hepática en KPa.

*f) Realización de biopsia hepática.*

Se registró si al paciente se le había realizado en algún momento una biopsia hepática. En los casos en que se había realizado se registró el motivo de la misma (indicación de tratamiento antiviral, estudio de hepatotoxicidad, otras), la existencia de criterios histológicos de hepatopatía crónica y el estadio de fibrosis y de inflamación evaluado según el sistema METAVIR[167,168] (ver anexo I) o el índice de Knodell[166] o HAI (ver anexo J). Entre los pacientes a los que se les había ofertado iniciar el tratamiento antiviral de la hepatitis C y no se había indicado realizar biopsia hepática se solicitó que se justificara este hecho según posibilidades predefinidas (problemas de disponibilidad, negativa del paciente, no ser considerada necesaria, decisión de posponer la indicación de la biopsia, contraindicaciones para la misma u otras).

**5.10. Indicación de considerar trasplante hepático**

Para categorizar esta variable se utilizaron los criterios mínimos para considerar el trasplante hepático establecidos en pacientes con cirrosis hepática no coinfectados[410] (cirrosis descompensada con criterios clínicos de cirrosis estadio B o C de Child), en ausencia de contraindicación (alcoholismo, adicción activa). Además se exigía que el paciente no hubiera desarrollado eventos clínicos definitorios de SIDA, categoría C de los CDC (anexo G), exceptuando tuberculosis o candidiasis esofágica, tuviera una cifra de linfocitos CD4+ superior a 100 células/uL y que la viremia de VIH fuera indetectable o, en caso de intolerancia al tratamiento antirretroviral por su hepatopatía, existiera una alta probabilidad de control de la replicación del VIH tras trasplante hepático.

Si el paciente era clasificado en la categoría cirrosis sin indicación de considerar el trasplante hepático se justificó según posibilidades predefinidas:

- Cirrosis hepática compensada (estadio A de Child)
- Recuento de CD4 inferior a 100 células/ $\mu$ L
- Criterios de SIDA (excepto tuberculosis pulmonar o una candidiasis esofágica)
- Inadecuado control de la infección por VIH e improbabilidad de conseguirlo tras trasplante.

## 6. MUESTRA Y CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

La estimación de la prevalencia de un factor en la población, en nuestro caso la coinfección por el VIH y el VHC, debe tener en cuenta el nivel de confianza, la prevalencia estimada en otros estudios previos y el máximo error admisible. Observando estas consideraciones, se calculó el tamaño muestral más adecuado.

Población 1: En el estudio GESIDA 29/02 FIPSE 12185/01 se calculó que el tamaño de la muestra para la población 1 para la estimación de una proporción del 50%, con un 3% de precisión y un 95% de confianza debía de ser de 1066 pacientes. Se solicitó en cada Centro un 20% más de la muestra alícuota que correspondía para evitar pérdidas de casos que no fueran evaluables o pérdidas de centros que no reportaran los datos. Finalmente se reclutaron 1260 pacientes. La prevalencia de coinfección por VHC resultó ser del 61% en esta población en el estudio de 2002. Por tanto con la muestra seleccionada, en la población 1 del presente estudio podremos detectar diferencias respecto a la población 1 del 2002, de al menos del 6% con una potencia del 80% y un error  $\alpha=0,05$ .

Población 2: En el estudio GESIDA 29/02 FIPSE 12185/01 no precisó cálculo del tamaño muestral ya que se incluyeron todos los pacientes que acudieron a consulta durante el periodo de estudio, que dieron su consentimiento para participar en el estudio y que, en todo caso, siempre iba a ser superior a los

pacientes calculados para la población 1. La muestra analizada fue de 1560 pacientes. La prevalencia obtenida de coinfección por VHC fue del 65%.

En el estudio actual el número total de pacientes incluidos en la población 2 fue de 1549 pacientes. Esto nos permite detectar diferencias superiores al 5% con una potencia del 80% y un error  $\alpha=0,05$ .

## **7. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA Y ANALISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

Los datos se analizaron en la Agencia de ensayos Clínicos de GESIDA. Todos los datos extraídos de la base on-line creada para la recogida de los mismos, se introdujeron en un soporte de Microsoft Access 2007 y el análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 15,0.

Para dar respuesta a cada uno de los objetivos y de acuerdo con las definiciones de las variables antes referidas, se realizaron los siguientes cálculos estadísticos:

Objetivo principal 1: Cálculo del porcentaje de individuos expuestos al VHC, con infección crónica activa por VHC y con hepatopatía crónica por el VHC.

Objetivo principal 2: Con fines descriptivos, los datos cuantitativos se expresaron como media, mediana, desviación típica, valores mínimos y máximos y percentiles 25 y 75. Para datos cuantitativos, se comprobó el ajuste a la distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk. Los datos cualitativos se expresaron en forma de frecuencia absoluta y porcentajes.

Para el análisis de las variables de los pacientes coinfectados por VIH y VHC comparadas en relación a los no infectados con el VHC se realizaron las siguientes pruebas:

- El test de la t-Student para muestras independientes en el análisis de variables cuantitativas que se ajustan a una distribución normal
- El test de la U de Mann Whitney para datos cuantitativos (para el análisis de variables que no se adaptan a una distribución normal)
- El test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para datos cualitativos.

- El análisis de la varianza (ANOVA) para la comparación de datos cuantitativos entre varios grupos.

Se consideró como diferencia estadísticamente significativa todo valor de “p” inferior o igual a 0.05.

Objetivo principal 3: Cálculo del porcentaje de cada uno de los genotipos del VHC en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC.

Objetivo secundario 1: Cálculo del porcentaje de pacientes infectados por el VIH que cumplen criterios de enoismo crónico.

Objetivo secundario 2: Cálculo del porcentaje de pacientes que cumplen los criterios estándar mínimos de recomendación de tratamiento para pacientes con hepatitis crónica por el VHC no coinfectados por el VIH y del porcentaje de pacientes que cumpliendo los criterios estándar mínimos de recomendación de tratamiento para pacientes con hepatitis crónica por el VHC no coinfectados por el VIH, presentan un adecuado control de la infección por el VIH.

Cálculo del porcentaje de pacientes a los que cumpliendo los criterios estándar mínimos de recomendación de tratamiento para pacientes con hepatitis crónica por el VHC no coinfectados por el VIH, se les ha ofrecido tratamiento antiviral frente a la hepatitis C.

Cálculo del porcentaje de pacientes que con criterios de inicio de tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC han iniciado dicho tratamiento.

Objetivo secundario 3: Cálculo del porcentaje de pacientes que se encuentran en cada uno de los estadios de Child-Pugh del total de pacientes con cirrosis e infectados por el VIH en la actualidad.

Objetivo secundario 4: Cálculo del porcentaje de pacientes con cirrosis que cumplen criterios para considerar su inclusión en la lista de espera de trasplante hepático.



Para cada uno de los objetivos, se ha realizado un análisis comparativo de las variables en 2002 y en 2010 utilizando las pruebas previamente descritas: test de la t-Student, test de la U de Mann Whitney, test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y el análisis de la varianza. En este caso, también se ha considerado como diferencia estadísticamente significativa todo valor de “p” inferior o igual a 0.05.



## RESULTADOS

---



A continuación se desglosan los resultados obtenidos en este estudio, así como su comparación evolutiva, tomando como referencia los datos obtenidos en el estudio de González et al.[301] en 2002.

## 1. CARACTERÍSTICAS ACTUALES DE LA POBLACIÓN INFECTADA POR EL VIH

### 1.1. Características sociodemográficas

En nuestro medio, los pacientes infectados por el VIH, continúan siendo varones en el 70% de los casos. De 2002 a 2010 la edad media de estos pacientes se ha incrementado en aproximadamente 5 años, siendo en la actualidad 45 años (Tabla 4).

Tabla 4. Características sociodemográficas de la población infectada por el VIH en las cohortes 1 y 2. Comparación con los resultados de 2002.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	COHORTE 1			COHORTE 2		
	TOTAL 2010	TOTAL 2002	p	TOTAL 2010	TOTAL 2002	P
<b>N (%)</b>	1458	1260		1549	1560	
<b>EDAD (MEDIA±DE)</b>	(44,8±9,5)	(40,2±8,0)	<0,001	(44,9±9,6)	(40,6±7,1)	<0,001
<b>SEXO (% varones)</b>	72,8	71,6	NS	74,8	72,3	NS
<b>NIVEL DE ESTUDIOS (%)</b>	<b>No</b>	6,2		3,5	6,3	
	<b>Primarios</b>	49,3		39,4	57,7	
	<b>Secundarios</b>	29,1		30,9	23,4	
	<b>Superiores</b>	12,6		19,9	12,6	
<b>ESTADO CIVIL (%)</b>	<b>Casado</b>	30,2	NS	30,4	27,2	NS
	<b>Soltero</b>	50,7		54,0	55,7	
	<b>Divorciado</b>	13		8,4	10,8	
	<b>Viudo</b>	4,5		4,6	6,4	
<b>SITUACIÓN LABORAL (%)</b>	<b>Activo</b>	48,2		55,6	56,9	
	<b>En paro</b>	20,6		16,5	13,3	
	<b>Pensionista</b>	24,6		17,9	26,9	
	<b>Estudiante</b>	0,6		1,4	0,9	
	<b>Ama de casa</b>	2,7		2,0	1,9	
<b>HIJOS (%)</b>	47,2	46,1	NS	63,5	44,6	<0,001
<b>PAREJA ESTABLE (%)</b>	51,8	53,4	NS	51,5	53,5	NS
<b>PAREJA VIH+ (%)</b>	37,7	37,8	NS	35,2	34,2	NS
<b>PAREJA VHC+ (%)</b>	15,1	25,1	<0,001	12,8	26,9	<0,001

El nivel medio de estudios alcanza la educación primaria, aunque en los últimos años los pacientes infectados por el VIH han cursado con mayor frecuencia estudios secundarios o superiores.

La situación en cuanto al estado civil no ha variado, siendo solteros en más de la mitad de los casos. El 50% de los pacientes reconoce tener pareja estable (Tabla 4).

De estas parejas, más del 35% están también infectados por el VIH y hasta el 15% por el VHC. Con respecto a 2002, ha disminuido el porcentaje de pacientes infectados por el VIH cuya pareja está coinfectada por el VHC (Tabla 4).

La situación laboral no ha variado sustancialmente desde 2002, siendo solo reseñable un aumento del 3% de la tasa de paro entre los pacientes infectados por el VIH (Tabla 4).

### 1.2. Características relativas a la infección por el VIH

Los pacientes infectados por el VIH han presentado diversos cambios desde 2002 hasta la actualidad en cuanto a la indicación de TAR, a su situación viro-inmunológica y los mecanismos de adquisición más prevalentes (Tabla 5).

Tabla 5. Características relativas a la infección por el VIH en las cohortes 1 y 2. Comparación con los datos de 2002.

CARACTERÍSTICAS	Cohorte 1 2010 N=1458	Cohorte 1 2002 N=1260	P- valor	Cohorte 2 2010 N=1549	Cohorte 2 2002 N=776	P- valor
Categoría CDC C (%)	32.0	32.6	0.9	34.4	31.6	0.075
Linfocitos T CD4 (media±DS)	564±337	489±302	<0.001	595±335	473±287	<0.001
TAR (%)	90.6	87.5	<0.001	90.8	88.3	<0.001
Carga viral VIH (<50 copias/ml)(%)	70.9	54.8	<0.000	81.0	48.9	<0.000
Mecanismo de transmisión VIH						
Heterosexual	28.1	24.7	<0.001	22.9	21.8	<0.001
Homosexual	24.1	17.2		28.7	18.2	
ADVP	44.0	55.2		39.4	58.0	
Hemoderivados	0.5	1.0		1.7	1.1	
NS/NC	3.3	1.9		7	1	

Actualmente se encuentran recibiendo TAR el 90% de los pacientes infectados por el VIH, cifra significativamente superior a 2002. En paralelo se observó un mayor porcentaje de pacientes que presentan carga viral del VIH indetectable, en la actualidad, superior al 70%. Además la situación inmunológica también ha mejorado con una media actual de linfocitos T CD4 superior al 550 células/ $\mu$ l.

El mecanismo principal de transmisión del VIH ha dejado de ser la ADVP, para dejar paso a la vía sexual (fundamentalmente a expensas de un aumento muy significativo de contagios entre varones homosexuales) como vía de adquisición fundamental.

### 1.3. Hábitos tóxicos y consumo de drogas

El porcentaje de fumadores entre los pacientes infectados por el VIH es ligeramente superior al 50%. Esta cifra es significativamente inferior al 2002, donde eran fumadores activos el 70% de los pacientes(Tabla 6).

Alrededor del 20% de los pacientes infectados por el VIH reconció consumir alcohol en el momento del estudio. Estas cifras son también inferiores a las obtenidas en 2002, cuando consumían alcohol de forma activa casi el 40% de los pacientes infectados por el VIH(Tabla 6).

El consumo activo de tóxicos como la heroína, cocaína o drogas de síntesis no llega actualmente al 20% de los pacientes infectados por el VIH, siendo también inferior a 2002(Tabla 6).

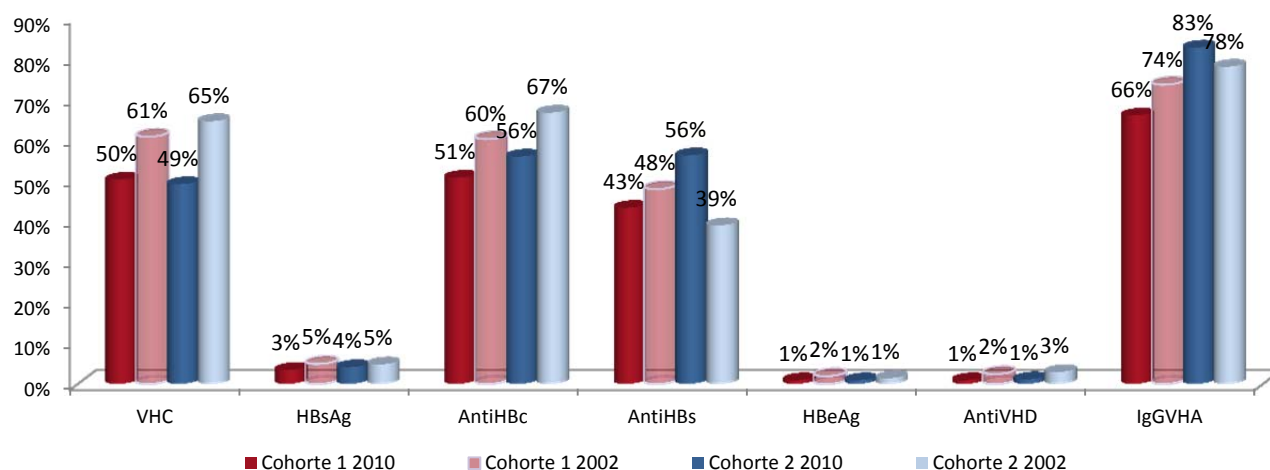
Tabla 6. Hábitos tóxicos de los pacientes infectados por el VIH. Comparación con los datos de 2002.

HABITOS TOXICOS	COHORTE 1			COHORTE 2		
	TOTAL 2010 N=1458	TOTAL 2002 N=1260	P	TOTAL 2010 N=1549	TOTAL 2002 N=1560	P
TABACO (%)	56,8	69,3	<0,001	53,6	72,3	<0,001
CONSUMO DE ALCOHOL (%)	22,0	38,7		14,9	39,5	
CONSUMO DE DROGAS ACTIVO (%)	19,1	24,4		17,4	31,5	
ADVP EN ALGUN MOMENTO (%)	43,2	55,2		40,0	58,0	

Han sido ADVP en algún momento aproximadamente el 40% de los pacientes infectados por el VIH, cifras inferiores a las detectadas en 2002, cuando habían sido ADVP más del 55% de los pacientes infectados por el VIH (Tabla 6).

#### 1.4. Prevalencia de los virus de hepatitis en los pacientes infectados por el VIH

La determinación de anticuerpos antiVHA (IgGVHA) se realizó en 792 de los 1458 pacientes (54,3%) en la cohorte 1 y en 1030 de los 1549 pacientes evaluables (66,5%) en la cohorte 2. El 66% de los pacientes infectados por el VIH a los que se determinó IgG frente al VHA en la cohorte 1 y el 82,7% de la cohorte 2, presentaron serología positiva, indicando protección frente a dicha infección (Figura 13). Con respecto a 2002, la determinación de anticuerpos antiVHA se realiza de forma mucho más frecuente en los pacientes infectados por el VIH, aunque no de forma universal.



	VHC	HBsAg	AntiHBc	AntiHBs	HBeAg	AntiVHD	IgGVHA
<b>Cohorte 1 2010 (N)</b>	1458	1424	1410	1217	1424*	1424**	792
<b>Cohorte 1 2002 (N)</b>	1260	1168	1113	775	1168*	1144**	379
<b>Cohorte 2 2010 (N)</b>	1549	1496	1488	1404	1496*	1496**	1030
<b>Cohorte 2 2002 (N)</b>	1560	1536	1551	1263	1536*	1560**	1161

\*Asumiendo negativos los no realizados con HBsAg-.

\*\* Determinación restringida a HBsAg+.

Figura 13. Exposición a los virus hepatitis en las cohortes 1 y 2 en los años 2002 y 2010.

El estudio de la serología frente al VHB fue valorable en el 96,7% y en el 96,1% de los casos en las cohortes 1 y 2 respectivamente, porcentajes similares a los



obtenidos en 2002. El 50,7% de los pacientes de la cohorte 1 y el 55,9% de la cohorte 2 habían estado expuestos al VHB (antiHBc+) (Figura 13), cifras significativamente inferiores a las estimadas en 2002. El 3,4% de los pacientes de la cohorte 1 y el 4,1% en la cohorte 2 tenían una infección crónica por el VHB (HBsAg+) (Figura 13); entre estos, un 27,1% y un 22,9% de los pacientes en las cohortes 1 y 2 respectivamente (0,9% del global de los pacientes infectados por el VIH en ambas cohortes) tenían una infección crónica replicativa (HBsAg+ y HBeAg+), sin cambios con respecto a 2002.

La serología antiVHD resultó positiva en 13 de los 48 (27,1% ) pacientes HBsAg+ de la cohorte 1 y en 17 de los 61 (27,9%) pacientes HBsAg+ de la cohorte 2, en este caso tampoco se detectaron cambios con respecto a 2002(Figura 13).

## 2. ESTUDIO DE LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH Y EL VHC

### 2.1. Prevalencia de la coinfección por el VHC en los pacientes infectados por el VIH

La realización de la serología antiVHC en los pacientes infectados por el VIH en 2010 fue muy frecuente alcanzando el 99,8% de los pacientes en ambas cohortes (1455 de 1458 pacientes en la cohorte 1 y 1546 de 1549 pacientes en la cohorte 2), al igual que ya sucedía en 2002.

El porcentaje de pacientes infectados por el VIH expuestos previamente a la infección por el VHC (antiVHC +) fue del 50,2% de los pacientes en la cohorte 1 (733 de 1455 pacientes) y del 49,1% en la cohorte 2 (760 de 1549 pacientes)(Tabla 7) y Figura 13). La seroprevalencia de la infección por el VHC en los pacientes infectados por el VIH ha disminuido de 2002 a 2010, siendo en la cohorte 1 60,6% vs. 50,2% y en la cohorte 2 64,6% vs. 49,1% ( $p < 0,001$  en ambas cohortes)(Tabla 7 y Figura 13).

Tabla 7. Evolución de la prevalencia de coinfección por el VHC en las cohortes 1 y 2.

COINFECCION	Cohorte 1 2010 N=1458	Cohorte 1 2002 N=1260	P- valor	Cohorte 2 2010 N=1549	Cohorte2 2002 N=776	P- valor
Anti-VHC + (%)	733/1455 (50,2%)	739/1220 (60,6%)	<0.001	760/1549 (49,1%)	1008/1560 (64,6%)	<0.001
RNA-VHC + por PCR (%)	561/733 (76.5%)	462/520 (89%)	<0.001	633/760 (83%)	778/919 (85%)	<0.001

Los pacientes coinfectados por el VHC estudiados en ambas cohortes en los años 2002 y 2010, se distribuyen tal como muestra la Figura 14.

En la cohorte 1 se determinó la PCR del VHC en sangre en el 95,2% de los pacientes y en el 96% en la cohorte 2, del total de pacientes AntiVHC+ (N=733 en la cohorte 1 y N=760 en la cohorte 2). El porcentaje de determinación es superior a 2002, donde alcanzó el 70,4% en la cohorte 1 y el 91,2% en la cohorte 2(Figura 14).

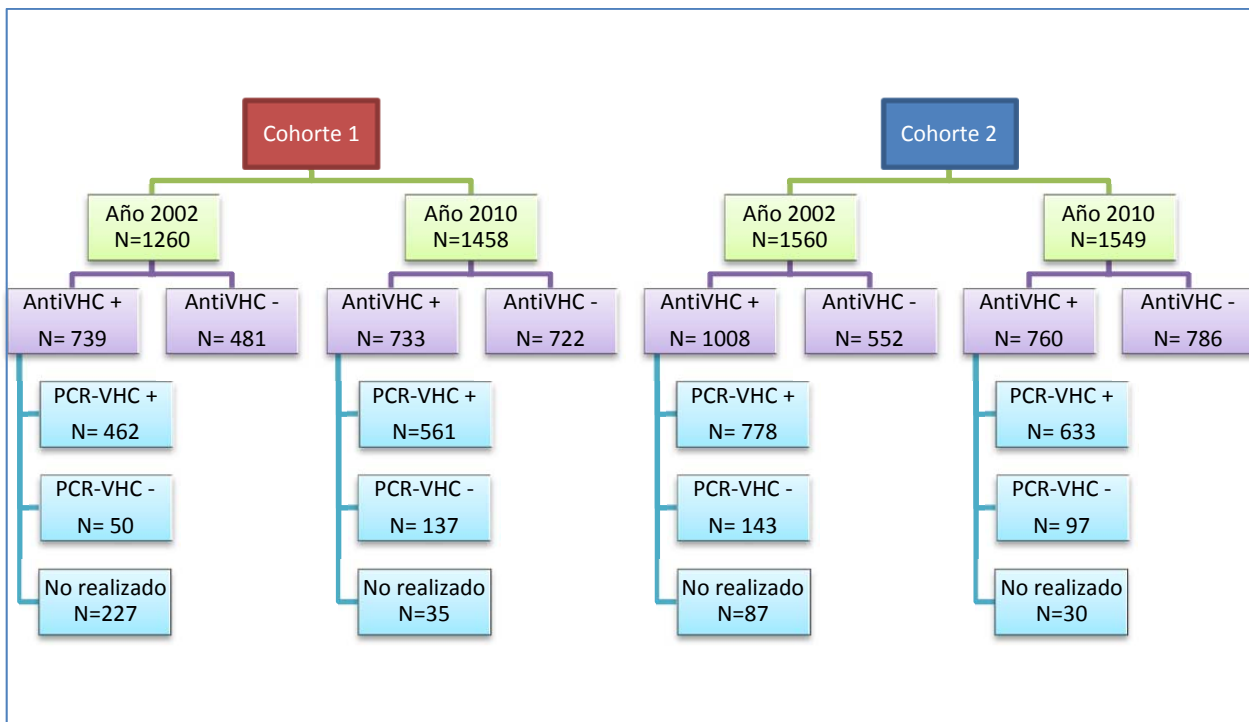


Figura 14. Clasificación de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC en las cohortes 1 y 2, según los años de estudio.

La PCR resultó positiva en el 80,4% y negativa en el 19,6% de los casos en la cohorte 1, por tanto, 561 pacientes (38,5%) presentaban coinfección activa por el VHC en el total de pacientes de la cohorte 1. En la cohorte 2 se determinó la PCR de VHC en 730 de los 760 pacientes AntiVHC+. En un 86,7% de los casos esta determinación fue positiva y en un 13,3% negativa. Así el número de pacientes coinfectados activamente por el VHC ascendía a 633 pacientes, es decir el 40,9% de total de dicha cohorte.

Comparando las cifras actuales con el 2002, en el caso de la prevalencia de infección crónica activa en el grupo de pacientes infectados por el VIH coinfectados por el VHC, definida por PCR-VHC positiva, también se observa un descenso

significativo en ambas cohortes (cohorte 1 89% vs. 76,5%;  $p < 0,001$  y en la cohorte 2 85% vs. 83%;  $p < 0,001$ ) (Tabla 7 y Figura 32).

### 2.2. Factores de riesgo para la transmisión del VHC

En el 80,6% de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC en la cohorte 1 y el 78,6% en la cohorte 2, se pudo establecer un antecedente de uso de drogas por vía parenteral como mecanismo más probable de contagio, cifras inferiores a las descritas en 2002, que ascendían al 88%. El 93,8% y el 96,4% de los pacientes infectados por el VIH de las cohortes 1 y 2 respectivamente, con historia de ADVP se habían infectado por el VHC (Figura 15). En 2002 este porcentaje suponía el 98 y 97% respectivamente en las cohortes 1 y 2.

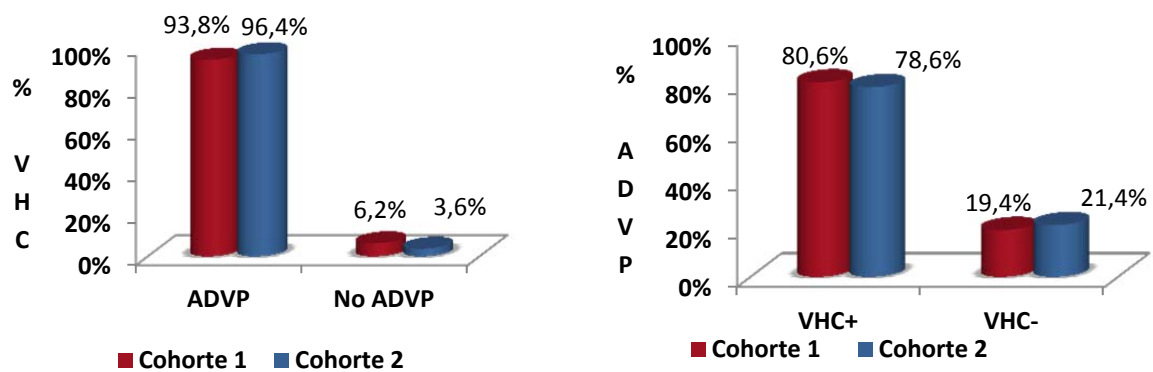


Figura 15. Relación entre la conducta de riesgo ADVP y la infección por el VHC en los pacientes infectados por el VIH en ambas cohortes.

### 2.3. Distribución de genotipos del VHC

La determinación del genotipo viral del VHC, se realizó en 529 pacientes (72,2% de los AntiVHC+) y en 566 pacientes (74,1% de los pacientes AntiVHC+), en las cohortes 1 y 2 respectivamente. Respecto al 2002, esta proporción no ha variado en la cohorte 2 (74%), y se ha incrementado en la cohorte 1 (48%).

No se observan diferencias en la distribución de los genotipos virales del VHC, entre las cohortes ni entre los periodos analizados (Figura 16). El genotipo más prevalente sigue siendo el genotipo 1 seguido del genotipo 3.

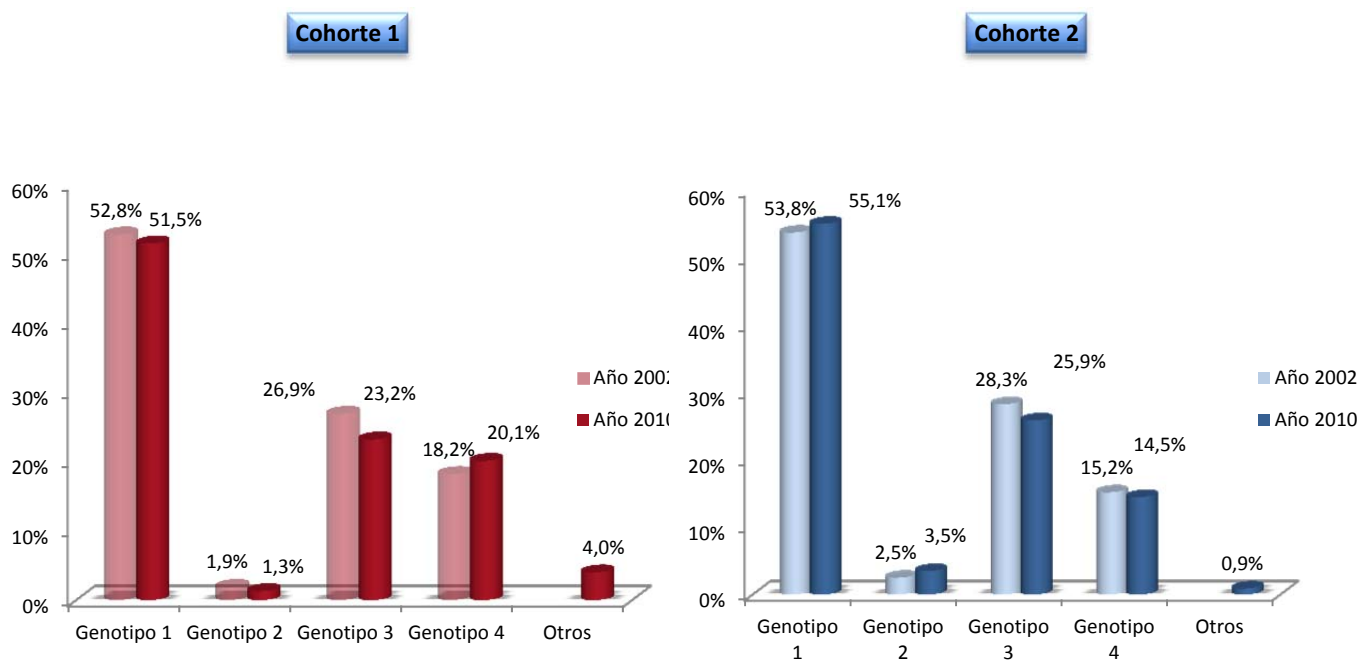


Figura 16. Diferencias en los genotipos virales del VHC en las cohortes 1 y 2, tanto en 2002 como en 2010.

#### 2.4. Características sociodemográficas de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC

Los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC son varones en un 75% de los casos, con una edad media que ronda los 45 años, edad discretamente superior a la de los mono infectados y 6 años superior a la edad media de este subgrupo de pacientes en 2002(Tabla 8).

Los pacientes coinfectados tienen un nivel de estudios medio que alcanza la educación primaria, a diferencia de los pacientes mono infectados, que han logrado estudios secundarios o superiores en un mayor porcentaje.

Los pacientes coinfectados están solteros en el 45% de los casos, y el porcentaje de pacientes coinfectados casados es superior al de los mono infectados ascendiendo al 33%. No se han demostrado diferencias en la evolución temporal del estado civil de los pacientes coinfectados(Tabla 8).

Tabla 8. Características sociodemográficas de los pacientes coinfectados en ambas cohortes. Comparación con los pacientes mono infectados y con los coinfectados de 2002.

VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS	COHORTE 1					COHORTE 2					
	VHC+ 2010	VHC- 2010	P*	VHC+ 2002	P**	VHC+ 2010	VHC- 2010	P*	VHC+ 2002	P**	
<b>N (%)</b>	733 (50,2%)	725 (49,7%)		766 (60,8%)		760 (49,1%)	789 (50,9%)		1008 (64,6%)		
<b>EDAD (MEDIA±DE)</b>	45,5±6,2	44,1±12,0	0,008	38,9+ 5,7	<0,001	46,1±6,4	44,2±11,4	<0,001	39,4 + 5,1	<0,001	
<b>SEXO (% varones)</b>	74,1	71,6	NS	74,6	NS	75,7	73,9	NS	73,5	NS	
<b>NIVEL DE ESTUDIOS (%)</b>	<b>No</b>	9,5	<0,001	7,5		4,7	2,3	<0,001	6,5		
	<b>Primarios</b>	57,8		40,7		66,2	53,6		25,7		68,5
	<b>Secundarios</b>	25,2		33,0		21,4	26,2		35,5		21,5
	<b>Superiores</b>	4,4		20,8		4,9	8,3		31,1		3,5
<b>ESTADO CIVIL (%)</b>	<b>Casado</b>	33,4	<0,001	36,4		34,6	26,4	<0,001	30,8		
	<b>Soltero</b>	44,5		57,0		49,2	46,8		60,8		51,7
	<b>Divorciado</b>	14,5		11,4		9,3	10,1		6,7		11,3
	<b>Viudo</b>	5,6		3,3		5,2	5,7		3,7		6,2
<b>SITUACIÓN LABORAL (%)</b>	<b>Activo</b>	37,9	<0,001	46,2		44,2	66,7	<0,001	51,7		
	<b>En paro</b>	23,5		17,7		23,0	21,2		12,0		15,7
	<b>Pensionista</b>	33,6		15,6		28,1	24,6		11,4		30,3
	<b>Estudiante</b>	0,3		1,0		0,4	0,4		2,4		0,6
	<b>Ama de casa</b>	1,4		4,0		2,3	2,0		2,0		1,6
<b>HIJOS (%)</b>	64,3	35,7	<0,001	50,1	<0,001	53,7	72,8	<0,001	51,0	NS	
<b>PAREJA ESTABLE (%)</b>	50,3	53,2	NS	53,9	NS	52,8	50,3	0,541	55,5	NS	
<b>PAREJA VIH+ (%)</b>	16,9	21,7	0,013	36,1	<0,001	16,3	19,9	0,144	31,9	<0,001	
<b>PAREJA VHC+ (%)</b>	13,8	1,8	<0,001	33,5	<0,001	9,3	3,9	<0,001	32,0	<0,001	

\*p comparación mono infectados vs coinfectados

\*\* p comparación coinfectados 2002 vs 2010

En cuanto a la situación laboral, los pacientes coinfectados se encuentran en paro con una mayor frecuencia que los pacientes mono infectados. Aunque el porcentaje de pacientes coinfectados desempleados no ha variado de forma sustancial desde 2002(Tabla 8).

Los pacientes coinfectados tienen pareja infectada por el VHC con mayor frecuencia que los pacientes mono infectados, aunque este porcentaje ha disminuido desde 2002 de forma significativa(Tabla 8).

## 2.5. Hábitos tóxicos y consumo de drogas entre los pacientes coinfectados

Actualmente, los pacientes coinfectados son fumadores en un porcentaje muy superior a los mono infectados, rondando el 70%. Sin embargo esta cifra es significativamente inferior a la encontrada en 2002, donde el porcentaje de

pacientes coinfectados por el VIH y el VHC fumadores ascendía por encima del 80%(Tabla 9).

En cuanto al consumo actual de alcohol no hemos detectado diferencias entre los subgrupos de pacientes coinfectados y mono infectados. La tendencia actual en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con respecto a 2002, es a un menor consumo de alcohol, aunque este dato solo a alcanzado la significación estadística en la cohorte 2(Tabla 9).

El consumo de drogas activo afecta al 29,1% y al 24,5% de los pacientes coinfectados por el VHC en las cohortes 1 y 2 respectivamente, consumo superior al de los mono infectados. Sin embargo, en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, con respecto a 2002 el consumo es menor, aunque este dato solo es significativo en la cohorte 2(Tabla 9).

Actualmente el antecedente de ADVP está presente en el 80% de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, siendo muy superior al subgrupo de pacientes mono infectados. Con respecto a 2002, se observa un descenso significativo en el porcentaje de pacientes coinfectados que han sido ADVP en algún momento(Tabla 9).

**Tabla 9. Hábitos tóxicos de los pacientes coinfectados en 2002 y 2010 en ambas cohortes. Comparación con los pacientes mono infectados.**

HABITOS TOXICOS	COHORTE 1					COHORTE 2				
	VHC+ 2010 N=733	VHC- 2010 N=725	P*	VHC+ 2002 N= 739	P**	VHC+ 2010 N=760	VHC- 2010 N=789	P*	VHC+ 2002 N=1008	P**
TABACO (%)	70,4	43	<0,001	82,6	<0,001	67,6	40,1	<0,001	82,5	<0,001
CONSUMO DE ALCOHOL (%)	22,0	22,1	NS	25,5	NS	17,9	12,0	NS	28,0	<0,001
CONSUMO DE DROGAS ACTIVO (%)	29,1	8,8	<0,001	33,3	NS	24,5	10,4	<0,001	43,3	<0,001
ADVP EN ALGUN MOMENTO (%)	80,6	5,4	<0,001	88,2	<0,001	78,6	2,8	<0,001	88,2	<0,001

\*p comparación mono infectados vs coinfectados

\*\* p comparación coinfectados 2002 vs 2010

## 2.6. Estimación del tiempo medio de infección por el VHC

La mitad de los pacientes se infectaron antes de 1990 y de 1988 en las cohortes 1 y 2 respectivamente (Figura 17). Con respecto a los datos de 2002, los pacientes se infectaron por el VHC en 1982 y 1984.

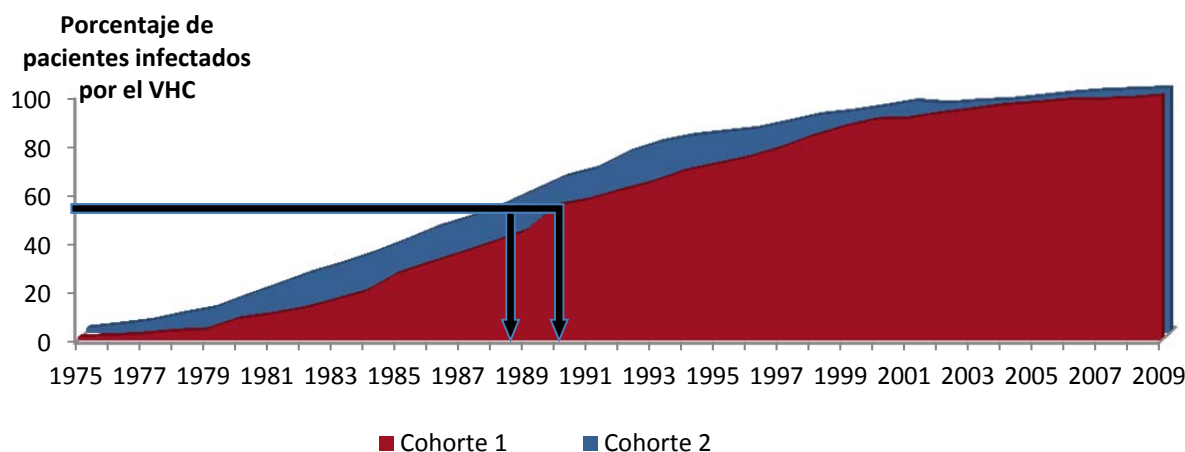


Figura 17. Año de diagnóstico de la infección por el VHC.

## 2.7. Características clínicas relativas a la infección por el VIH

Los pacientes coinfectados presentan estadios avanzados de VIH (estadios B y C) con mayor frecuencia que los pacientes mono infectados, sin que haya variaciones significativas desde 2002 (Tabla 10).

En cuanto al nadir de CD<sub>4</sub>, es más frecuente que sea inferior a 200 cel/ $\mu$ l entre los pacientes coinfectados, presentando los pacientes mono infectados mejor situación inmunológica. Si comparamos con los datos de 2002, ha aumentado el porcentaje de pacientes con más de 500 CD<sub>4</sub>/ml, entre los coinfectados. La media de CD<sub>4</sub>, no es diferente entre mono infectados y coinfectados, sin embargo, entre los coinfectados, ha aumentado de forma significativa desde 2002 (Tabla 10).

La carga viral del VIH ha sido indetectable con mayor frecuencia entre los pacientes coinfectados, con respecto a los mono infectados. Con respecto a 2002, este porcentaje se ha incrementado en ambas cohortes de pacientes coinfectados (Tabla 10).

Tabla 10. Estadio clínico e inmunológico y control de la replicación en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC. Comparación evolutiva con los pacientes coinfectados en 2002 y con los pacientes mono infectados.

CONTROL DE LA INFECCION POR EL VIH	COHORTE 1					COHORTE 2					
	VHC+ 2010 N=733	VHC- 2010 N=725	P*	VHC+ 2002 N= 739	P**	VHC+ 2010 N=760	VHC- 2010 N=789	P*	VHC+ 2002 N=1008	P**	
ESTADIO VIH (%)	A	34,2	53,7	<0,001	41,4	0,004	37,9	54,8	<0,001	33,0	0,088
	B	25,1	18,8		26,1	0,660	23,3	15,1		34,7	<0,001
	C	38,4	27,5		32,5	0,069	38,8	30,1		32,3	0,008
	>500	9,3	16,3	<0,001	13,6	0,005	8,5	14,4	<0,001	4,9	0,003
	200-500	30,4	41,0		39,6	<0,001	26,1	37,2		34,5	<0,001
<200	56,9	46,8	46,8		<0,001	64,2	48,4	60,6		0,122	
CD4 (cel/μl) media±DE	550±344	579±329	0,095	467±286	<0,001	581±372	604±301	0,117	441±270	<0,001	
Mediana (P25-P75)	493 (294-738)	525 (365-722)		417 (259-632)		521 (320-782)	558 (389-789)		400 (239-592)		
Pacientes (%) con viremia indetectable (<50 copias/ml)	76,1	65,5	<0,001	53,0	<0,001	84,2	77,9	0,002	49,2	<0,001	

\*p comparación mono infectados vs coinfectados

\*\* p comparación coinfectados 2002 vs 2010

### 2.7.1. Tratamiento antirretroviral

El 93% de los pacientes de ambas cohortes había recibido TAR en algún momento de la evolución de su enfermedad, siendo la fecha de inicio del primer tratamiento antirretroviral el año 2001 en la cohorte 1 y el año 2000 en la cohorte 2. En el momento del estudio se encontraban en tratamiento con TAR el 90,6% de los pacientes de la cohorte 1 y el 90,8% de la cohorte 2.

En ambas cohortes los pacientes coinfectados recibían tratamiento en mayor proporción que los no coinfectados en el momento del estudio (93,3% vs. 89,2% con p=0,004 en la cohorte 1 y 93% vs. 89,6% con p=0,015 en la cohorte 2) (Figura 18).



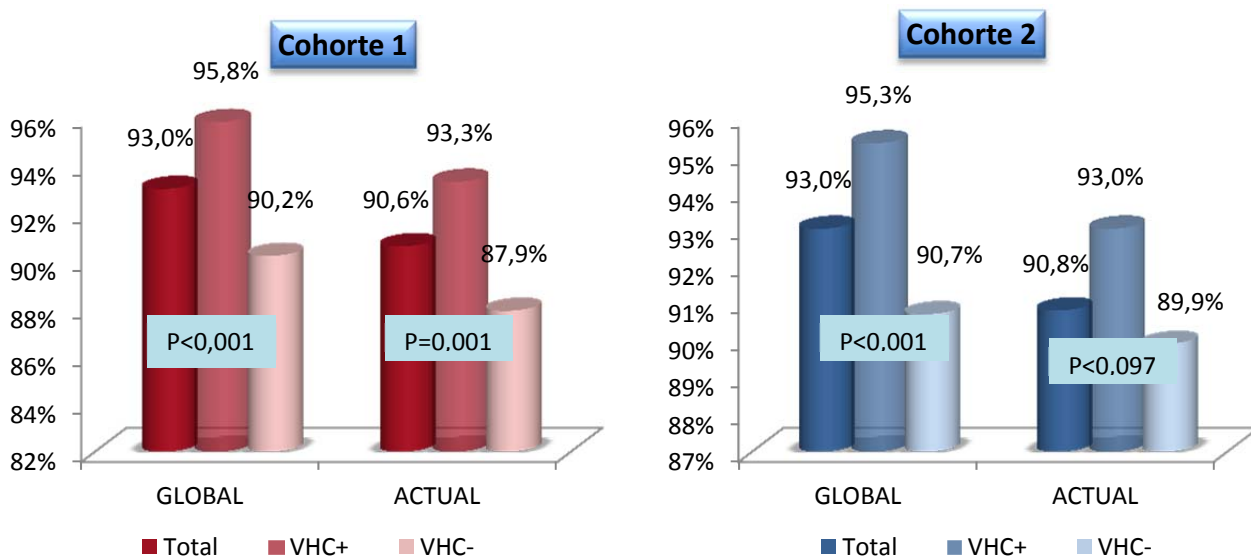


Figura 18. Tratamiento antirretroviral en las cohortes 1 y 2.

### 2.7.1.1. Hepatotoxicidad

Entre un 3,6% y un 5,6% de los pacientes VIH+ (cohorte 1 y 2 respectivamente) presentaron, según los criterios definidos, datos compatibles con hepatotoxicidad por fármacos antirretrovirales. Este fenómeno fue significativamente más prevalente en los pacientes coinfectados por VHC en ambas cohortes (5,2% vs. 2,1% con  $p=0,002$  en la cohorte 1 y 8,3% vs 2,9% con  $p<0,001$  en la cohorte 2).

### 2.7.2. Diagnóstico de infección por el VIH en los pacientes coinfectados por el VHC

El 50% de los pacientes coinfectados por el VHC de ambas series habían sido diagnosticados de la infección por el VIH antes de 1993 (cohorte 1) y de 1992 (cohorte 2)(Figura 19). En el año 1996, fecha de inicio del TAR, el 66,3% de los pacientes de la cohorte 1 y el 73,2% de la cohorte 2, ya se conocían infectados por el VIH.

El diagnóstico de la infección por el VIH fue realizado una media de 10 años antes en los pacientes coinfectados por el VHC con respecto a los no coinfectados, esto es, cinco años más de media que en 2002 (medianas 2010: 1993 vs. 2003 y 1992

vs. 2002 en las cohortes 1 y 2 respectivamente;  $p < 0,001$ ) (medianas 2002: 1991 vs 1996 y 1990 vs 1995 en las cohortes 1 y 2 respectivamente con  $p < 0,001$ ).

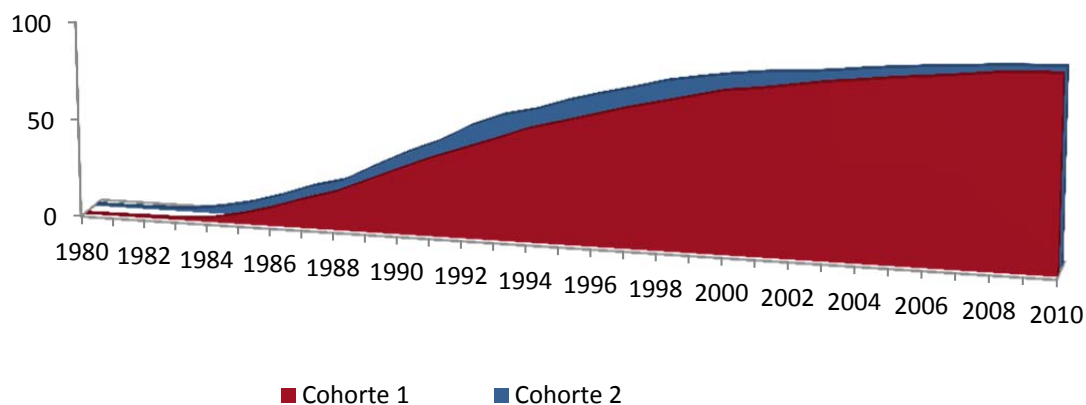


Figura 19. Año del diagnóstico del VIH en los pacientes coinfectados por el VHC.

## 2.8. Características analíticas principales

Los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC tenían unos parámetros medios analíticos normales (hemograma y bioquímica), excluyendo las transaminasas y la GGT que se encuentra discretamente aumentada sobre los rangos de referencia (Tabla 11). Estos parámetros se mantienen en los mismos rangos que en 2002.

Tabla 11. Características analíticas generales de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC.

PARAMETROS ANALÍTICOS	COHORTE 1			COHORTE 2		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Hemoglobina (g/dl)	714	14,43	2,09	753	14,68	2,30
Leucocitos (x1000 $\mu$ l)	715	9,51	14,02	752	6,46	3,55
Neutrófilos (x1000 $\mu$ l)	714	6,26	10,80	752	3,84	4,55
Plaquetas (x1000 $\mu$ l)	715	181	74	753	172	74
GGT (UI/l)	698	120	205	733	111	144
FA (UI/l)	707	110	66	744	99	48
Bilirrubina total (mg/dl)	687	0,87	0,97	743	0,95	0,93
Albúmina (g/dl)	510	6,49	9,14	704	4,20	1,66
Actividad protrombina (%)	280	86,43	28,74	578	96,67	9,10
Creatinina (mg/dl)	712	0,89	0,39	750	0,92	0,22
Colesterol total (mg/dl)	708	179	45	746	177	45
Triglicéridos (mg/dl)	698	172	179	685	165	114

En torno al 70% de los pacientes tenían hipertransaminasemia (elevación de la GOT o de la GPT por encima de las 40 UI/ml, al menos en una de las tres

últimas determinaciones) en ambas cohortes. En el caso de los pacientes con coinfección activa por el VHC alrededor del 30% tienen las transaminasas normales(Figura 20 y Figura 21).

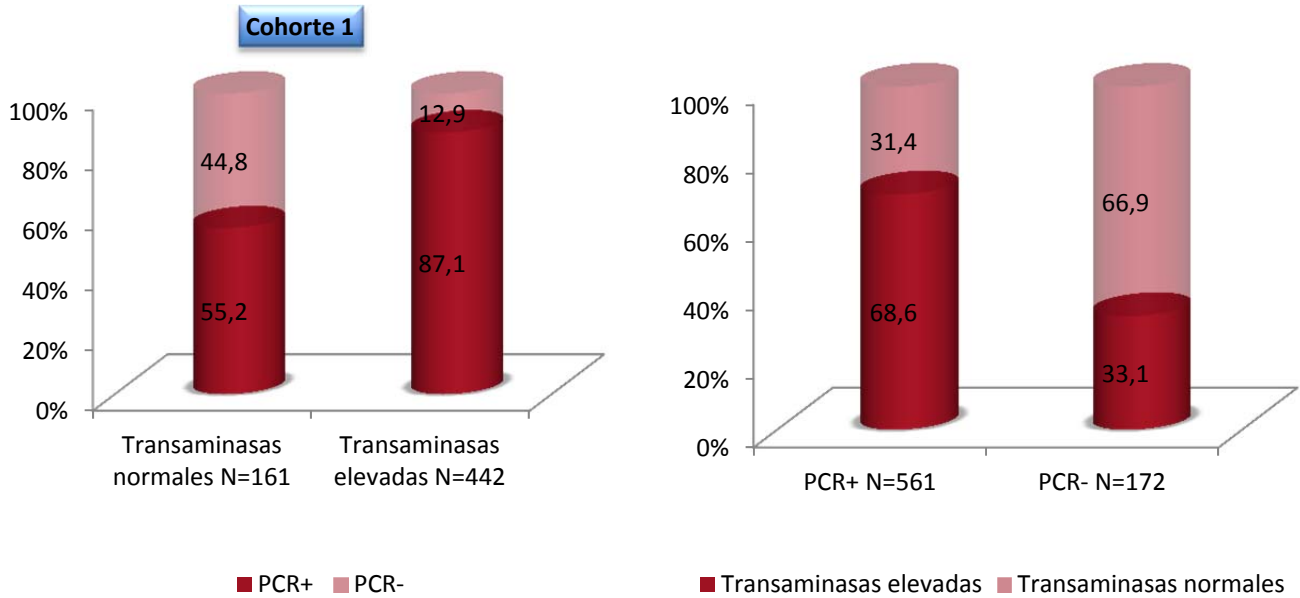


Figura 20. Relación entre los niveles de transaminasas y la existencia de infección activa por el VHC (PCR/VHC+) en la cohorte 1.

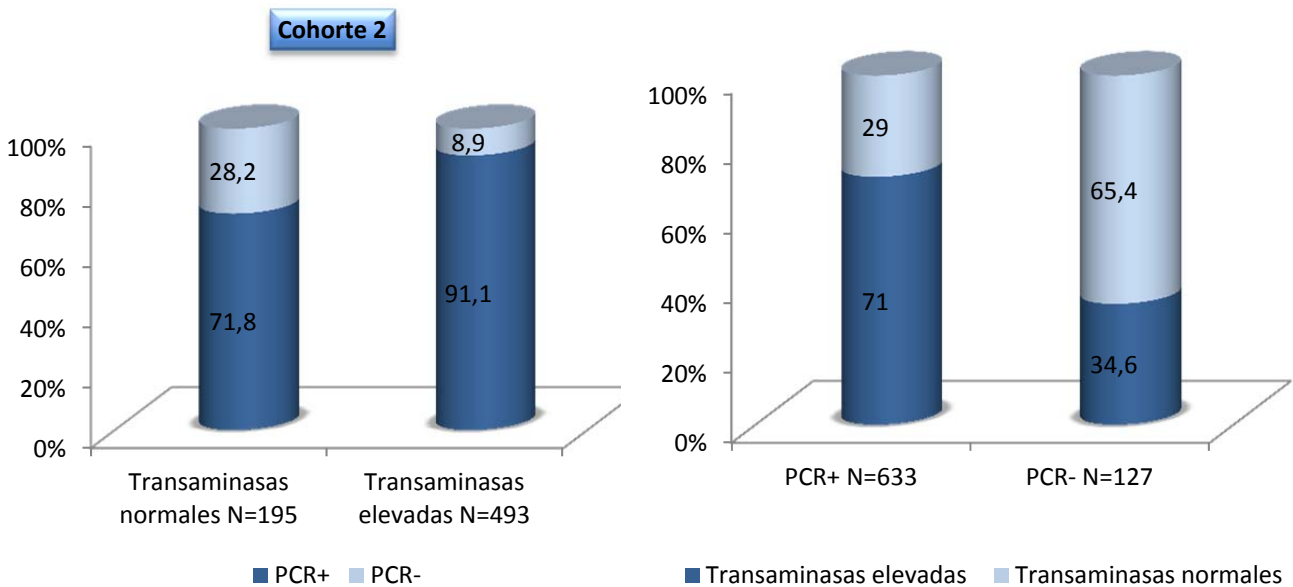
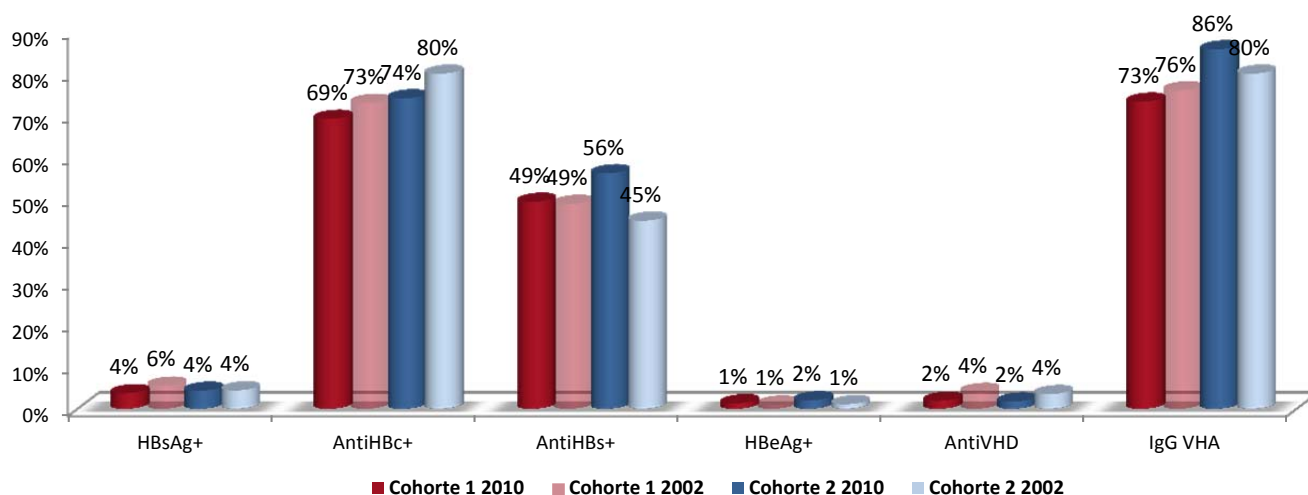


Figura 21. Relación entre los niveles de transaminasas y la existencia de infección activa por el VHC (PCR/VHC+) en la cohorte 2.

### 2.9. Seroprevalencia de otras infecciones de los virus de hepatitis en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC

El 73,3% de los pacientes coinfectados por el VHC de la cohorte 1 y el 85,8% de los coinfectados por el VHC de la cohorte 2 habían estado expuestos al VHA. Entre el 69-74% habían sido infectados por el VHB (antiHBc+) y alrededor del 4% tenían una infección crónica por el VHB (HBsAg+)(Figura 22). El porcentaje de pacientes coinfectados por el VHC con infección por el VHD fue del 1,9% en la cohorte 1 y 1,7% en la cohorte 2. No se han detectado diferencias significativas en la seroprevalencia de estas infecciones por los virus de las hepatitis en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC desde 2002.



	VHC	HBsAg	AntiHBc	AntiHBs	HBeAg	AntiVHD	IgGVHA
Cohorte 1 2010 (N)	733	713	706	629	695*	696**	394
Cohorte 1 2002 (N)	766	731	728	716	685*	682**	244
Cohorte 2 2010 (N)	760	724	721	694	707*	702**	499
Cohorte 2 2002 (N)	1008	1000	1004	846	940*	951**	743

\*Asumiendo negativos los no realizados con HBsAg-.

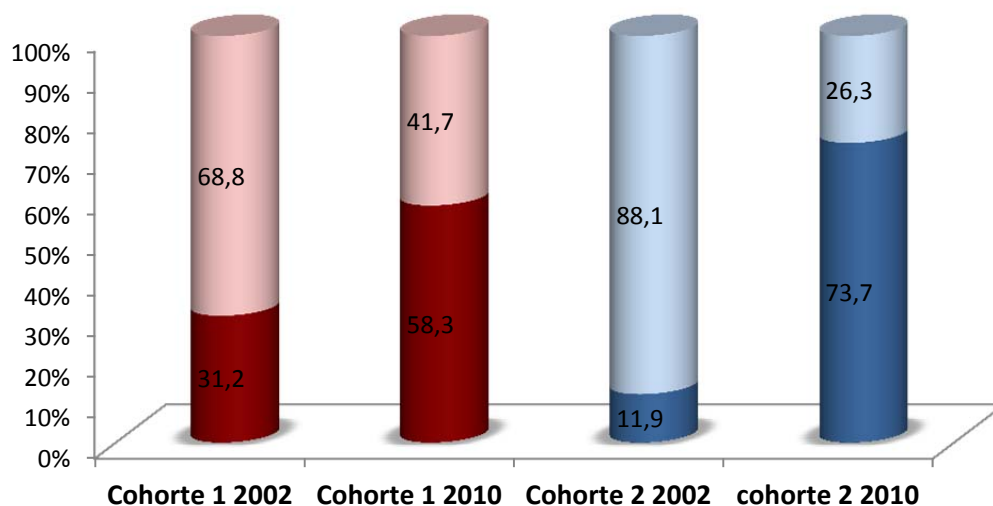
\*\* Determinación restringida a HBsAg+.

Figura 22. Exposición al VHA, al VHB y al VHD en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC en la cohortes 1 y 2, comparación con 2002.

En los pacientes coinfectados la exposición al VHB y al VHD fue significativamente mas elevada que en los pacientes mono infectados ( $p < 0,05$ ), no siendo estadísticamente significativa en el caso del VHA.

**2.10. Vacunación de otros virus de hepatitis en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC**

El 58,3% de los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH susceptibles a la infección por el VHA (IgGVHA-) en la cohorte 1 y el 73,7% en la cohorte 2 habían sido vacunados (Figura 23). No se han detectado diferencias en la tasa de vacunaciones con respecto a los mono infectados. Con respecto a 2002, la tasa de vacunación en los pacientes coinfectados susceptibles se ha incrementado de forma significativa en ambas cohortes (<0,001).



**Figura 23. Porcentaje de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, que siendo susceptibles(IgGVHA-) son vacunados en cada cohorte, en 2002 y 2010.**

De los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC susceptibles a la infección por el VHB (antiHBc-) habían sido vacunados un 50% en la cohorte 1 y un 66,5% en la cohorte 2 (Figura 24). Con respecto a 2002, se ha incrementado de forma significativa la indicación de vacuna en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, en aquellos pacientes susceptibles a la infección por el VHB. Comparativamente la indicación de vacunación en los pacientes coinfectados fue menor que en los pacientes mono infectados (52,8% y 69,1% respectivamente en cada cohorte; p >0,05).

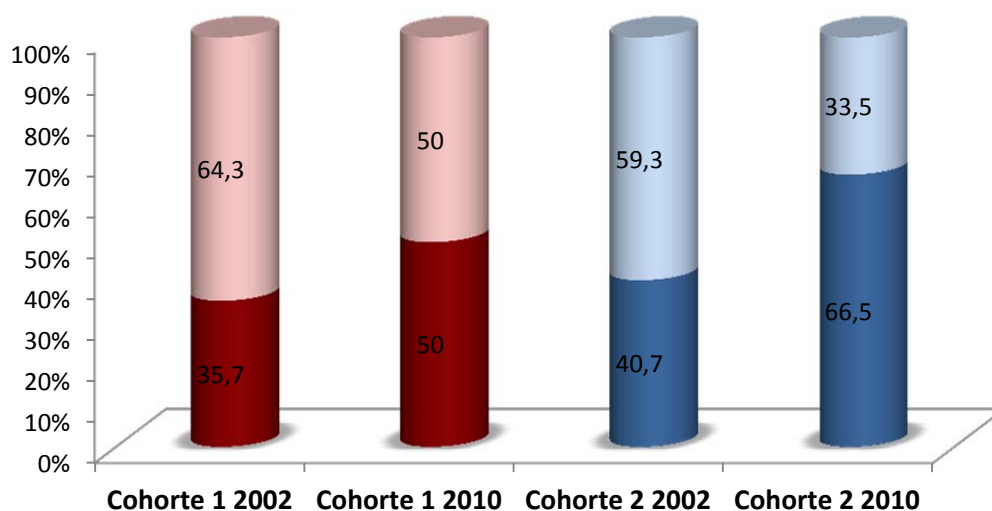


Figura 24. Porcentaje de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, que siendo susceptibles (antiHBC-) son vacunados frente al VHB.

### 3. ESTUDIO DE LA HEPATOPATIA CRONICA EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH CON COINFECCION ACTIVA POR EL VHC

#### 3.1. Estudio de la fibrosis hepática

##### 3.1.1. Biopsia hepática

En la cohorte 1 se disponía de biopsia hepática en el 28,3% de los pacientes con infección crónica activa (159 de 561 pacientes evaluables); en el 89,3% de los casos fue prescrita con la intención de valorar la necesidad de realizar tratamiento frente al VHC. La mediana de tiempo de evolución desde la infección por el VHC fue de 20 años en la cohorte 1 y de 22 en la cohorte 2. El 38,4% de los pacientes presentaban estadios de fibrosis poco evolucionados (Fo o F1) en el momento de la biopsia, mientras que en un 11,3% existían criterios histológicos de cirrosis hepática(Figura 25).

En la cohorte 2 se disponía de biopsia hepática en el 41,7% de los pacientes con infección crónica activa por el VHC (264 de 633 pacientes evaluables), fue prescrita en el 90,2% de los pacientes para valorar la indicación de tratamiento antiVHC. El 38,6% de los pacientes presentaban estadios de fibrosis poco

avanzados en el momento del análisis anatomopatológico (Fo a F1), mientras que existían criterios histológicos de cirrosis en un 9,1%(Figura 25).

En ambas cohortes se ha reducido el porcentaje de pacientes VIH con infección crónica activa por VHC a los que se ha realizado biopsia hepática, con respecto a 2002 (cohorte 1 30,8% y 27,2% cohorte 2), aunque el motivo de indicación permanece invariable, a saber, la valoración de la indicación de tratamiento antiVHC.

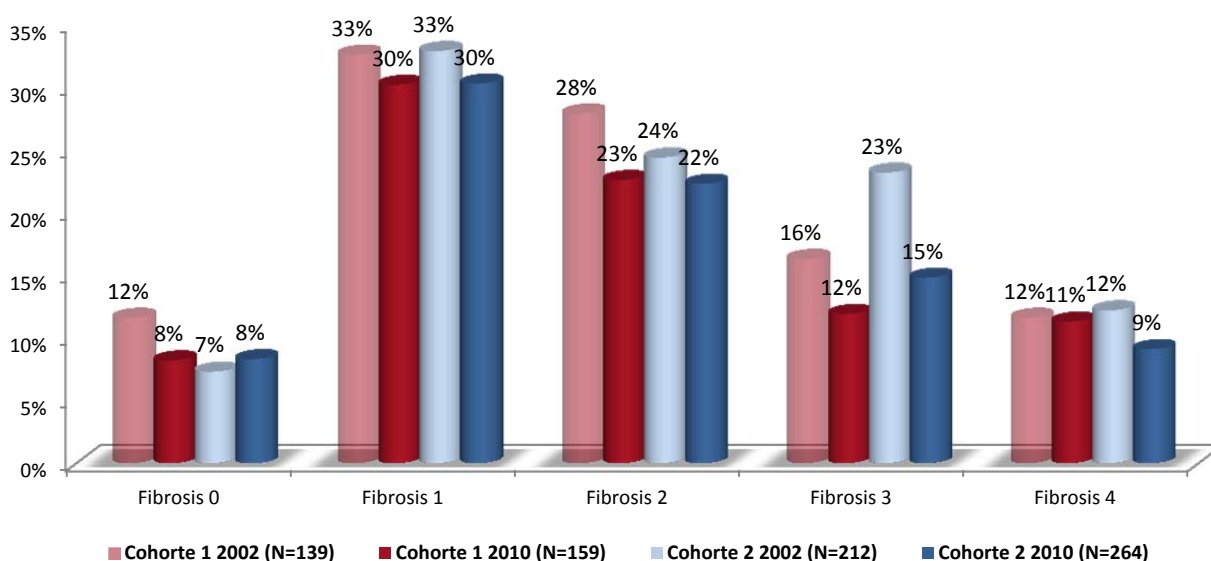


Figura 25. Biopsia hepática: porcentaje de pacientes con fibrosis en 2002 y 2010.

Los genotipos 4 y 3, en este caso solo en la cohorte 2, se asociaron con estadios más leves de fibrosis, mientras que el genotipo 1 se asocia con estadio más avanzados. El estadio A de la infección por el VIH, también se asocia a menor grado de fibrosis en la biopsia. Y el nadir de linfocitos T CD4 inferior a 200 células/ $\mu$ l, se asoció con mayor grado de fibrosis en la cohorte 2. Por otro lado, el tiempo de evolución de la infección por el VHC fue algunos años superior en los pacientes con fibrosis avanzadas (F3 y F4), esta diferencia solo alcanzó significación estadística en la cohorte 2 (Tabla 12 y Tabla 13).

Tabla 12. Relación entre fibrosis y genotipo de VHC, nadir de CD 4, tiempo de evolución de la infección por el VHC y estadio del VIH en la cohorte 1.

Cohorte 1 N=159		F0 N=13	F1 N=48	F2 N=36	F3 N=19	F4 N=17	p
Genotipo VHC	1	8 (61,5)	26 (54,2)	21 (58,3)	11 (57,9)	10 (55,6)	0,003
	2	0	0	0	0	1 (5,6)	-
	3	1 (7,7)	9 (18,8)	8 (22,2)	7 (36,8)	4 (22,2)	0,117
	4	3 (23,1)	12 (25,0)	6 (16,7)	1 (5,3)	1 (5,6)	0,001
Estadio VIH	A	4 (30,8)	23 (47,9)	15 (41,7)	7 (36,8)	4 (23,5)	<0,001
	B	4 (30,8)	13 (27,1)	10 (27,8)	6 (31,6)	6 (35,2)	0,149
	C	5 (38,5)	12 (25,0)	11 (30,6)	6 (31,6)	7 (41,2)	0,316
<200 CD4 (% de pacientes)		9 (69,2)	22 (45,8)	14 (38,9)	13 (68,4)	11 (64,7)	0,128
Año Diagnostico de la infección VHC (Media+-DS)		1987 (8,3)	1989 (6,6)	1989 (5,3)	1986 (5,7)	1988 (7,1)	0,483

Tabla 13. Relación entre fibrosis y genotipo del VHC, nadir de CD4, tiempo de evolución de la infección por el VHC y estadio del VIH en la cohorte 2.

Cohorte 2 N=264		F0 N=22	F1 N=80	F2 N=59	F3 N=39	F4 N=24	p
Genotipo VHC	1	10 (45,5)	37 (46,2)	32 (54,2)	27 (69,2)	18 (75,0)	0,001
	2	0	4 (5,0)	0	1 (2,6)	0	0,180
	3	3 (13,6)	16 (20,0)	14 (23,7)	7 (17,9)	4 (16,7)	0,003
	4	5 (22,7)	12 (15,0)	8 (13,6)	3 (7,7)	1 (4,2)	0,012
Estadio VIH	A	13 (59,1)	35 (44,3)	29 (49,2)	14 (36,8)	6 (26,1)	<0,001
	B	4 (18,2)	25 (31,6)	14 (23,7)	11 (28,9)	8 (34,8)	<0,001
	C	5 (22,7)	19 (24,1)	16 (27,1)	13 (34,2)	9 (39,1)	0,042
<200 CD4 (% de pacientes)		13 (59,1)	42 (53,2)	31 (52,5)	28 (73,7)	16 (69,6)	<0,001
Año Diagnostico de la infección VHC (Media+-DS)		1985 (3,7)	1988 (7,1)	1985 (6,3)	1989 (6,3)	1984 (6,7)	0,017

### 3.1.2. Elastografía transitoria medida por FIBROSCAN®

El grado de rigidez hepática medido mediante elastografía transitoria, usando FIBROSCAN®, se pudo determinar en el 57,7% de los pacientes con infección activa por VHC de la cohorte 1 (324 de 561 pacientes) y en el 85,5% de los



pacientes coinfectados de la cohorte 2 (541 de 633 pacientes). El valor medio del ultimo FIBROSCAN® realizado fue de 15,7±13,3 en cohorte 1 y de 18,4±17,3 en los pacientes con infección activa por el VHC de la cohorte 2.

Esta medida diagnóstica apenas estaba disponible en 2002, y su accesibilidad es aun limitada en algunos centros.

### 3.2. Prevalencia de cirrosis hepática

Aplicando criterios combinados clínicos e histológicos, el diagnóstico de cirrosis hepática se pudo establecer en el 7,4% del total de los pacientes de la cohorte 1 y el 11,5% de la cohorte 2. En el caso de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC cumplieron criterios diagnósticos de cirrosis el 13,8% en la cohorte 1 y el 22,8% en la cohorte 2 (Figura 26).

La prevalencia de cirrosis entre los pacientes coinfectados es significativamente mayor en la actualidad que en 2002 ( $p < 0,001$ ), si bien los criterios diagnósticos no fueron exactamente iguales.

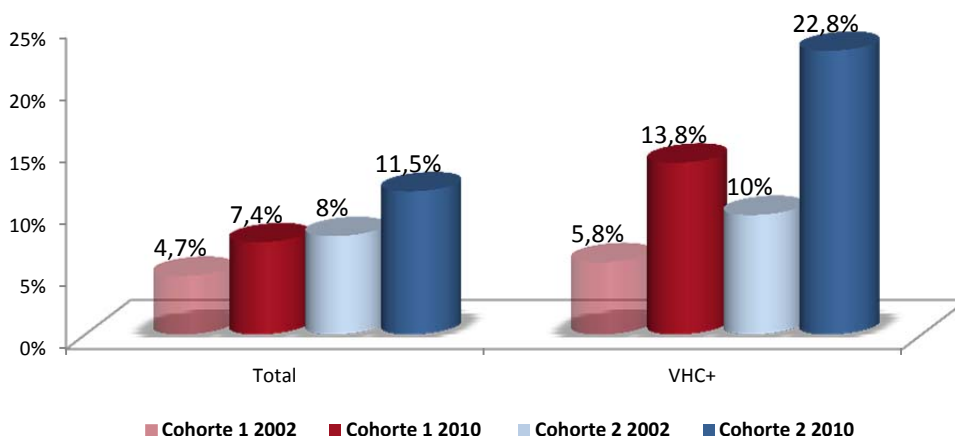


Figura 26. Prevalencia de cirrosis hepática en la población infectada por el VIH y coinfectados por el VHC, en 2002 y 2010.

### 3.3. Estadio de Child-Pugh

Se pudo establecer el estadio de Child-Pugh en 108 pacientes de la cohorte 1 y en 178 pacientes de la cohorte 2 con criterios clínicos, de FIBROSCAN® o histológicos de cirrosis hepática (Figura 27). En la cohorte 1, el 67,6% de los

pacientes cirróticos coinfectados por el VIH y el VHC se encontraban en estadio A, el 16,7% en estadio B y el 7,4% en estadio C de Child-Pugh. En la cohorte 2, el 78,1% de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC presentaban un estadio A, el 16,9% estadio B y el 1,7% estadio C (Figura 27).

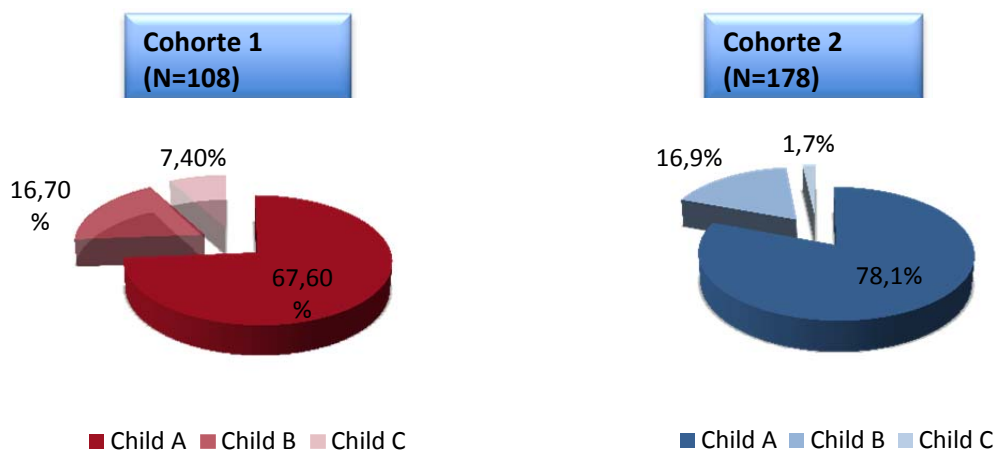


Figura 27. Estadio de Child-Pugh en los pacientes con cirrosis hepática por el VHC

Al igual que sucedía en 2002, el estadio A de Child es el más habitual entre los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, no detectándose cambios significativos tampoco en los estadios B y C.

### 3.4. Indicación de tratamiento frente al VHC

#### 3.4.1. Pacientes que cumplen criterios mínimos de recomendación de tratamiento en pacientes con hepatitis crónica por el VHC no coinfectados por el VIH

El 90,7% (507) y el 92,1% (584) de los pacientes evaluables coinfectados por VIH y VHC de las cohortes 1 y 2 respectivamente, reunían criterios para considerar el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC (PCR VHC positiva en sangre, menos de 60 años y ausencia de cirrosis hepática en estadio B o C de Child-Pugh). Estas cifras son superiores a las de 2002, aunque hay que tener en cuenta que la causa más frecuente de no cumplir criterios mínimos de tratamiento fueron las transaminasas normales (89,5% y 87,1% respectivamente en la cohorte 1 y 2), criterio que no se ha tenido en cuenta en 2010 (Tabla 14).

**RESULTADOS**

Tabla 14. Criterios de tratamiento y datos de hepatopatía en las cohortes 1 y 2, en los años 2002 y 2010.

	Cohorte 1		P-valor	Cohorte 2		P-valor
	CoINFECTADOS PCR-VHC 2010 N=561	CoINFECTADOS PCR-VHC 2002 N=462		CoINFECTADOS PCR-VHC 2010 N=633	CoINFECTADOS PCR-VHC 2002 N=776	
<b>Cumplen criterios mínimos de tratamiento-VHC</b>	507/561 (90.7)	365/462 (79.0)	<0.001	584/633 (92.1)	575/776 (74.1)	<0.001
<b>Fibroscan</b>						
<b>Realizado</b>	324/561 (57.7)	-		541/633 (85.5)	-	
<b>Valor ultimo (Media ± DS)</b>	15.7±13.3			18.4±17.3		
<b>Biopsia hepática</b>	159/561 (28.3)	130/462 (28.1)	0.943	264/633 (41.7)	204/776 (26.3)	<0.001
<b>Indice Knodell (Media ± DS)</b>	(8.1±3.6)			(7.3±4.3)	(7.6±3.8)	
<b>Candidatos a terapia anti-VHC (%)</b>	392/561 (70%)	251/462 (54%)	<0.001	476/633 (75%)	361/778 (46%)	<0.001
<b>Tratamiento anti-HCV iniciado (%)</b>	271/392 (69%)	107/251 (43%)	<0.001	345/476 (72%)	151/ 361 (42%)	<0.001
<b>Respuesta viral sostenida (%)</b>	61/271 (22.5%)	8/49 (16%)	0.308	142/345 (41%)	20/74 (27%)	0.024
<b>Respuesta viral sostenida en pacientes evaluables (%)</b>	61/214 (28.5%)			142/287(49.5%)		
<b>Cirrosis hepática (%)</b>	108/1458 (7%)	42/1260 (3%)	<0.001	178/1549 (12%)	104/1560 (7%)	<0.001
<b>Pacientes con cirrosis e indicación de trasplante hepático (%)</b>	12/108 (11%)	7/42 (17%)	0.419	20/178 (11%)	16/104 (15%)	0.327
<b>Pacientes incluidos en lista de trasplante (%)</b>	4/12 (33%)	-		9/20 (45%)	-	
<b>Pacientes trasplantados</b>	1/12 (8.3%)	-		3/20 (15%)	-	

**3.4.2. Pacientes que cumpliendo criterios estándar mínimos de recomendación de tratamiento, son considerados candidatos a dicho tratamiento por presentar adecuado control de la infección por el VIH y no existir contraindicación para el mismo**

El porcentaje de pacientes coinfectados a los que se podría ofrecer tratamiento específico para la hepatopatía por VHC, fue del 69,9% y el 75,2% en las cohortes 1 y 2 respectivamente (Figura 30 y Figura 31).

Las causas más frecuentes por las que los médicos no consideraban al paciente como buen candidato para el tratamiento de la infección por VHC a pesar de cumplir criterios para el mismo fueron respectivamente en las cohortes 1 y 2: las alteraciones psiquiátricas graves (35,6% y 27,1%), el mal control de la infección por el VIH (21,7% y 26,1%) y la baja relación beneficio-riesgo (16,5% y 11,2%) (Figura 28).

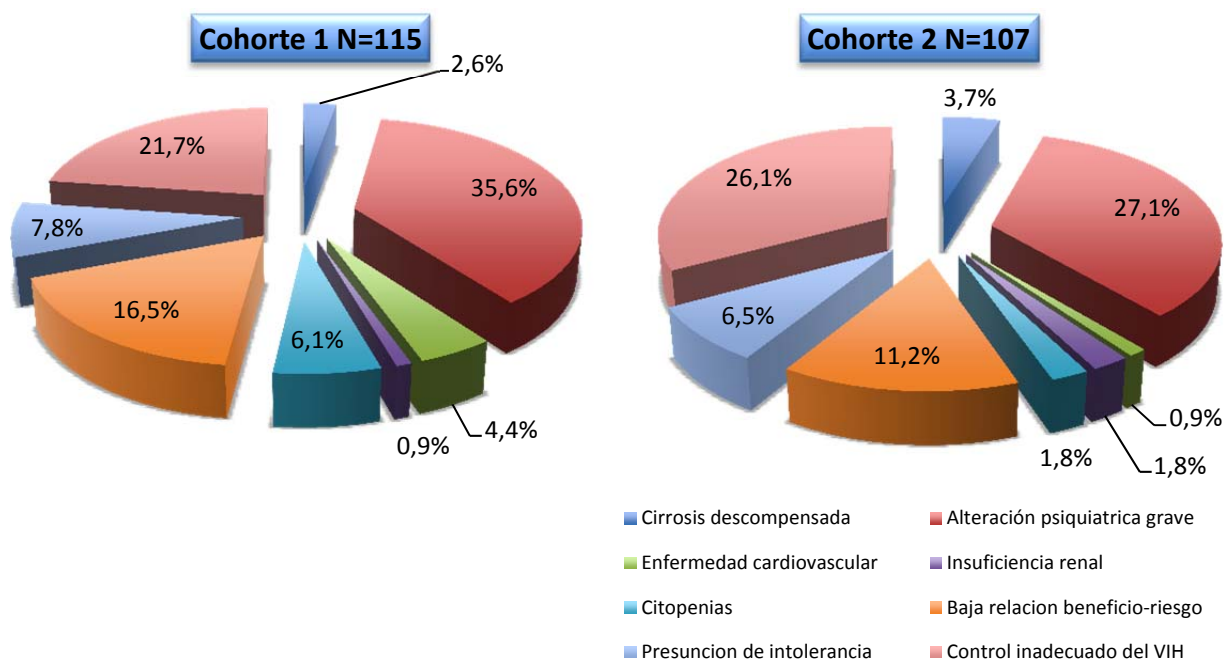


Figura 28. Causas de no indicación de tratamiento antiVHC en ambas cohortes.

Si comparamos las causas de no indicación de tratamiento, en la población de 2002, tanto en la cohorte 1 como en la cohorte 2, la causa más frecuente para no indicar tratamiento frente al VHC, fue el inadecuado control de la infección por el VIH (Cohorte 1; 32,3% vs. 21,7%;  $p=0,063$ ) (Cohorte 2 45,3% vs. 26,1%;  $p<0,001$ ). En 2010, por el contrario, la causa más frecuente de no indicación de tratamiento para el VHC fueron las alteraciones psiquiátricas graves (Cohorte 1; 13,1% vs. 35,6%;  $p<0,001$ ) (Cohorte 2 15,2% vs. 27,1%;  $p<0,001$ )(Figura 29).

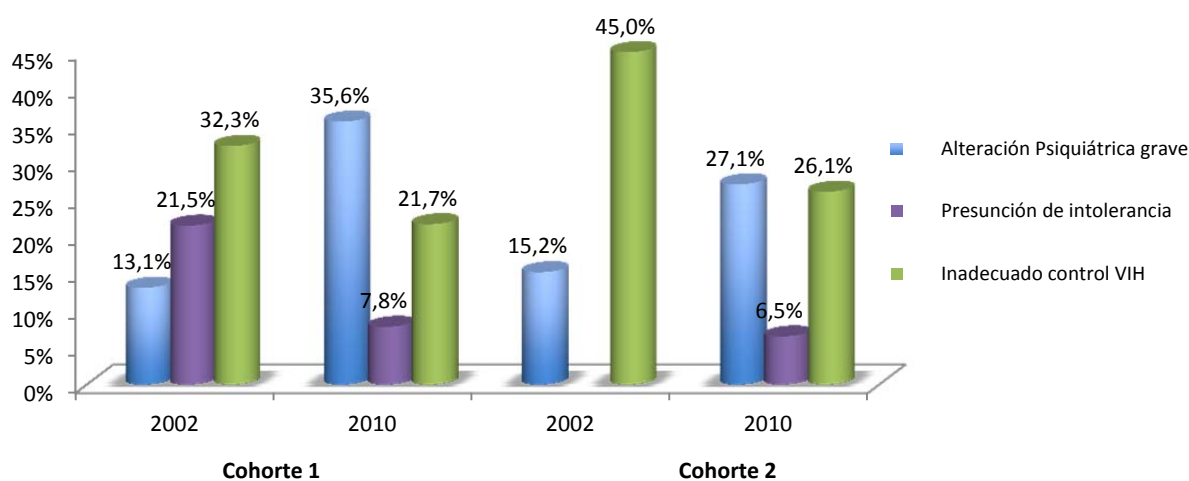


Figura 29. Causas de no indicación de tratamiento antiVHC, en las cohortes 1 y 2 en los años 2002 y 2010.

### 3.4.3. Pacientes que cumpliendo criterios para ofrecer el tratamiento frente al VHC, se les ha propuesto iniciarlo y lo han hecho

Se había ofrecido el tratamiento de la hepatitis crónica C al 87% (346 de 392) de los pacientes de la cohorte 1 y al 73,2% (396 de 476) de los pacientes de la cohorte 2 que cumplían criterios para iniciar dicho tratamiento sin contraindicaciones. De éstos, el 78,3% en la cohorte 1 y el 87,1% en la cohorte 2 habían iniciado.

En total, el inicio de tratamiento antiVHC se había producido en 271 pacientes de la cohorte 1 (37% de los pacientes coinfectados) y en 345 pacientes de la cohorte 2 (45,4% de los pacientes coinfectados). En 75 pacientes de la cohorte 1 y 51 de la cohorte 2 no se había iniciado dicho tratamiento a pesar de estar indicado. La causa más frecuente para no haber comenzado el tratamiento fue la negativa del paciente (65,3% en la cohorte 1 y 76,5% en la cohorte 2), seguido por la decisión médica de posponer el mismo (24% en la cohorte 1 y 9,8% en la cohorte 2) y otras causas (10,7%-13,7% cohortes 1 y 2 respectivamente)(Figura 30 y Figura 31).

La mayoría de los pacientes que habían iniciado tratamiento antiVHC lo habían hecho en una sola ocasión (85,3% en la cohorte 1 y 83,7% en la cohorte 2), pero hasta 31 pacientes en la cohorte 1 (11,4%) y 49 pacientes en la cohorte 2 (14,2%) habían iniciado tratamiento en dos ocasiones.

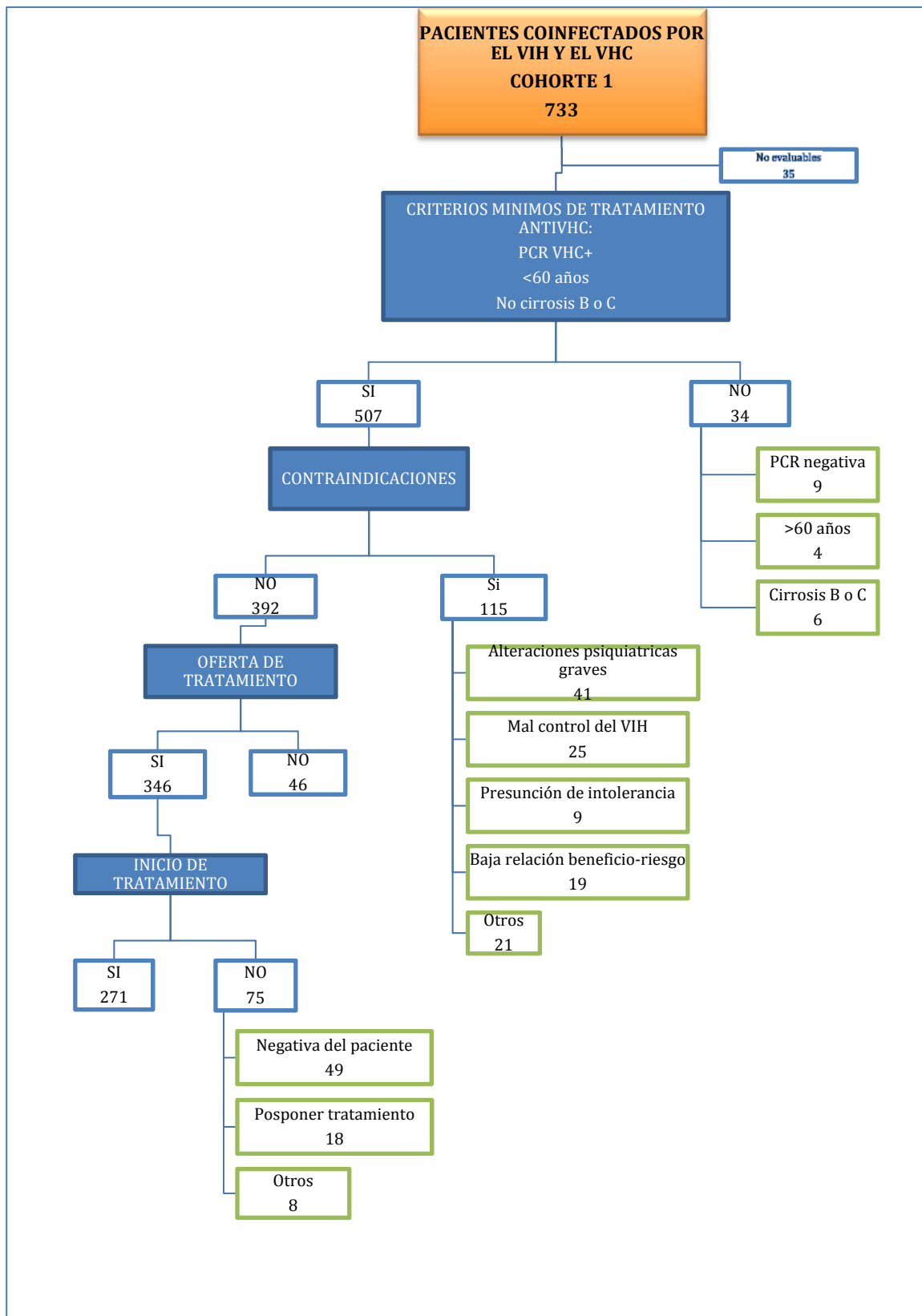


Figura 30. Tratamiento específico frente al VHC en la cohorte 1.

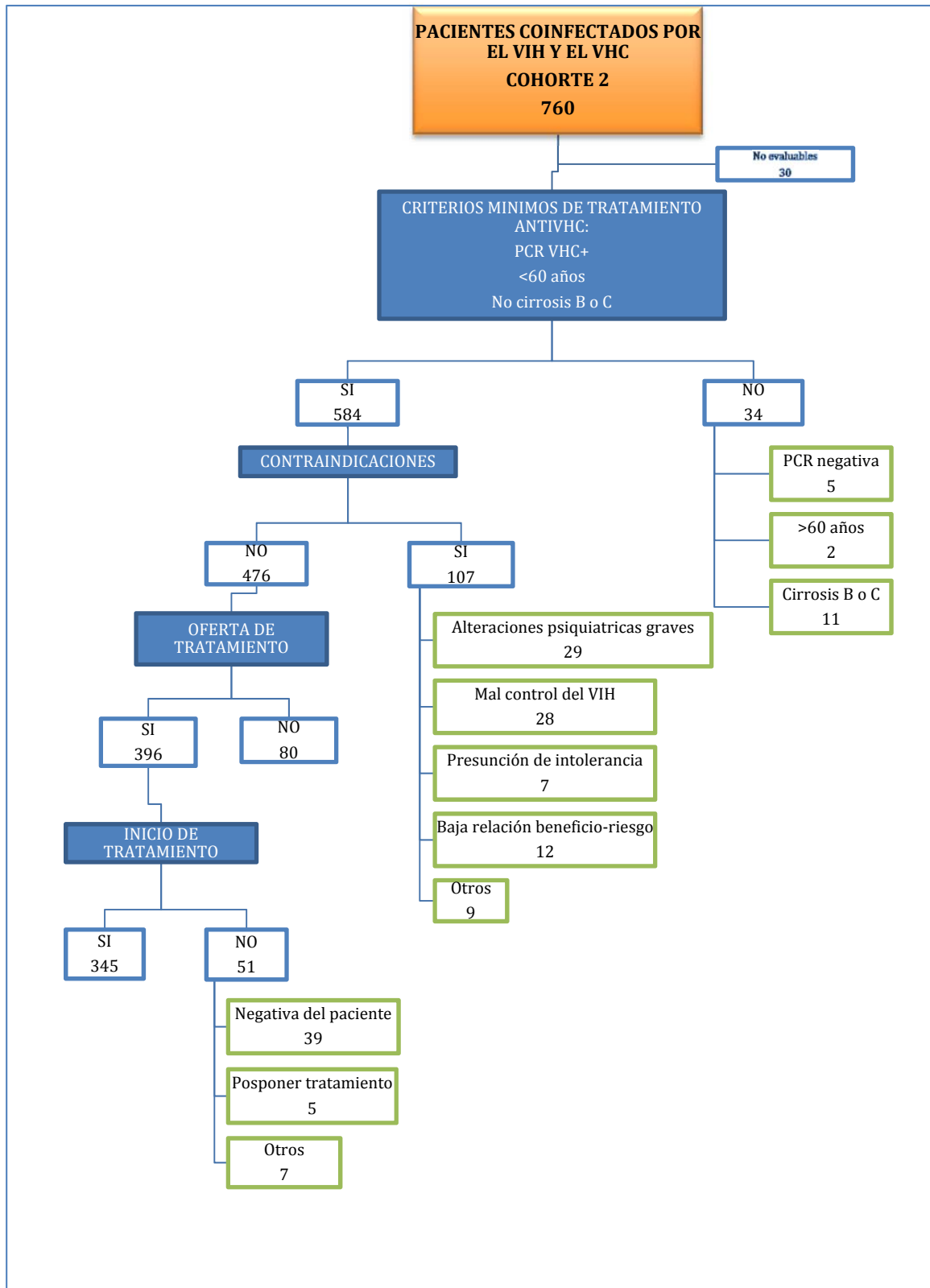


Figura 31. Tratamiento específico frente al VHC en la cohorte 2.



### 3.5. Evaluación de la respuesta a tratamiento

Del total de pacientes que habían iniciado tratamiento frente al VHC y que pudieron ser posteriormente evaluados para valorar la respuesta al tratamiento, han alcanzado la respuesta viral sostenida el 28,5% en la cohorte 1 y el 49,5% en la cohorte 2. Estas tasas de respuesta son significativamente superiores a las obtenidas en 2002 que ascendían a 16% y 27% en las cohortes 1 y 2, respectivamente (Tabla 14).

### 3.6. Indicación de trasplante hepático

En la cohorte 1, la evaluación como candidatos a la inclusión en lista de espera de trasplante estaría indicada en 12 de los 108 (11,1%) pacientes con cirrosis a los que se pudo aplicar los criterios de trasplante hepático. En la cohorte 2, de los 178 pacientes con cirrosis hepática a los que fue posible aplicar los criterios de trasplante, 20 (11,2%) tendrían indicación de ser candidatos a trasplante hepático y por tanto de ser incluidos en lista de espera (Tabla 15).

Así, el 1,6% y el 2,6% de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, en la cohortes 1 y 2 respectivamente y el 0,8% y el 1,3% de los pacientes infectados por el VIH en dichas cohortes, podrían ser candidatos a inclusión en lista de trasplante. Del total de 12 pacientes de la cohorte 1 con indicación de trasplante fueron incluidos en lista de espera 4 (33,3%), y 9 (45%) pacientes de los 20 con indicación en la cohorte 2. Se trasplantó a 1 (8,3%) paciente de los 12 con indicación en la cohorte 1 y a 3 (15%) pacientes de los 20 con indicación en la cohorte 2.

Tabla 15. Candidatos a trasplante hepático

CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO	COHORTE 1 2010	COHORTE 2 2010	COHORTE 1 2002	COHORTE 2 2002
Pacientes con cirrosis	13,1%	12,8%	18,0%	16,5%
Pacientes coinfectados por el VIH y el VHC	1,6%	2,6%	1,0%	1,6%
Pacientes infectados por el VIH	0,8%	1,3%	0,7%	1,0%

No hay diferencias significativas del porcentaje de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con cirrosis candidatos a trasplante hepático entre 2002 y 2010 (Tabla 14). En la actualidad si disponemos de los datos del porcentaje de estos pacientes que siendo candidatos a trasplante han sido incluidos en lista de espera (33%-45%) y del porcentaje de trasplantes realizados (8%-15%).

A modo de resumen se incluyen en la siguiente gráfica los cambios más significativos que se han detectado en este estudio evolutivo.

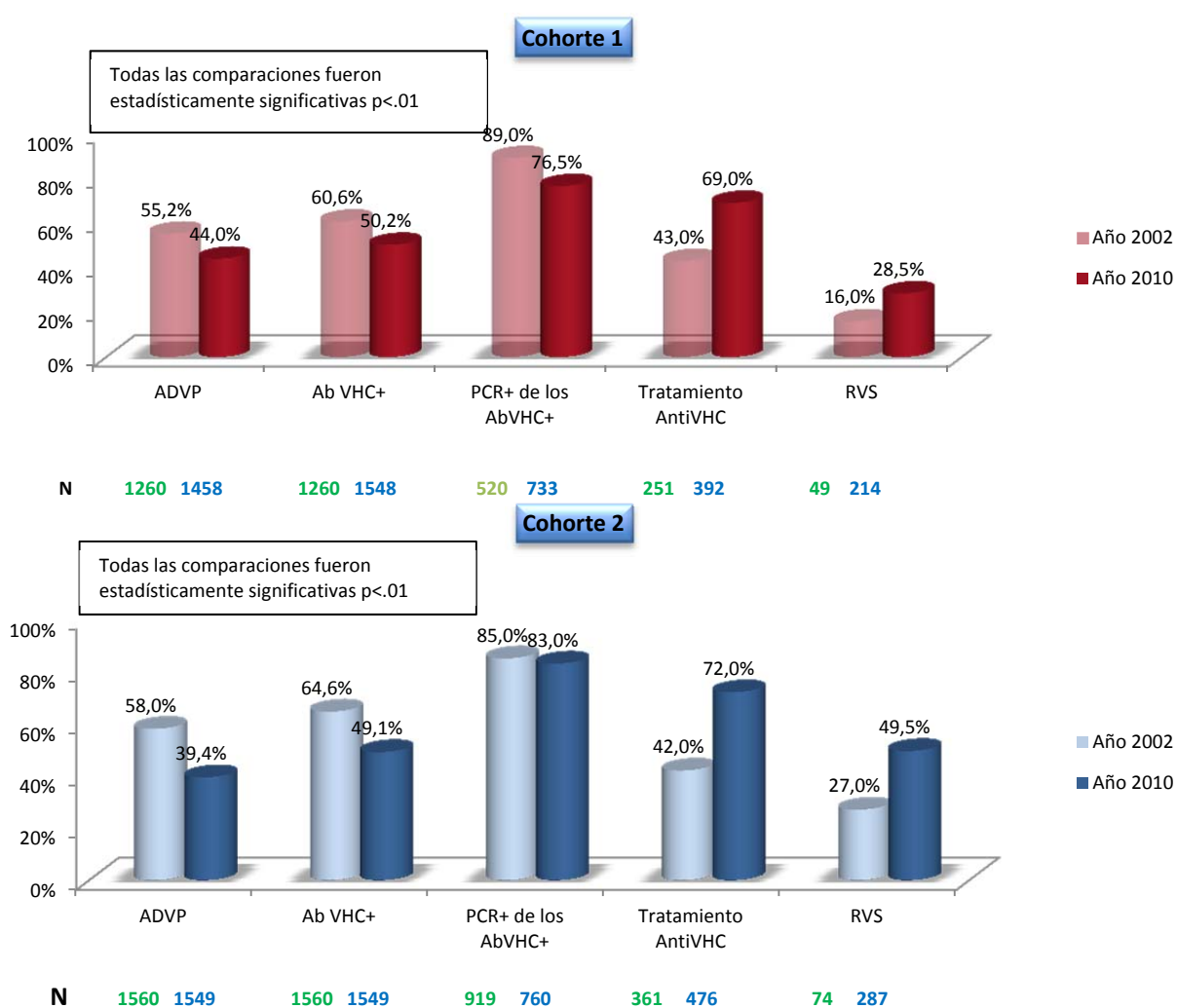


Figura 32. Comparación de los cambios más significativos detectados en el estudio 2002-2010, en ambas cohortes

## **DISCUSSION**

---



Este estudio pretende dar a conocer la situación actual de la coinfección por el VIH y el VHC en la población española y aportar la información que permita detectar los cambios sufridos por estos pacientes en los últimos 8 años, los factores que han determinado dichos cambios y plantear las líneas de actuación para la mejora en la atención a esta población en el futuro.

Se trata de un trabajo en el que se han estudiado dos poblaciones distintas de pacientes infectados por el VIH, similares en cuanto a metodología y diseño a las estudiadas en 2002, cuyos resultados complementarios permiten valorar mejor los objetivos del estudio, así como los cambios evolutivos en el tiempo.

El diseño del estudio, transversal con algunas variables recogidas de forma retrospectiva, no permiten eliminar los sesgos de observación. Para minimizar este tipo de sesgos, al igual que sucediese en 2002, se ha realizado el estudio sobre dos cohortes de pacientes. La primera de ellas, representativa de la población de pacientes infectados por el VIH en toda la geografía española. El estudio de esta población exigía la participación de múltiples observadores, lo que puede dar lugar a la dispersión de los datos. Para controlar este sesgo se definieron las variables de la forma más precisa posible y la recogida de los datos cualitativos se realizó según categorías predefinidas. La segunda cohorte, fue similar en número de pacientes pero más homogénea, puesto que los datos se obtuvieron en solo tres centros de tercer nivel ubicados en la Comunidad de Madrid. En esta cohorte el menor número de investigadores y la menor dispersión geográfica hizo que esta cohorte sea más homogénea. Por tanto, el hecho de incluir dos cohortes diferentes nos aporta información complementaria.

El primer resultado observado destacable, es la elevada concordancia en la mayoría de los resultados obtenidos en ambas cohortes, lo que indica que se trata de cohortes de pacientes homogéneos en sus características y en los procedimientos asistenciales que se siguen en España. Esto es debido al elevado grado de consenso y comunicación entre el personal sanitario responsable de la atención de estos pacientes, del que son un claro exponente las guías terapéuticas publicadas por el Grupo Español de Estudio del SIDA (GESIDA) y el Plan

Nacional Sobre el SIDA (PNS), que incluyen aspectos específicos que conciernen a pacientes coinfectados por el VIH y el VHC[406,411,412]. La disparidad en algunos resultados, que serán analizados más adelante, se debe probablemente a diferencias en el acceso a ciertas técnicas o diferencias de práctica clínica que serán comentadas más adelante.

Según los datos obtenidos en este estudio uno de cada dos pacientes en seguimiento especializado de la infección por el VIH en España, ha tenido exposición a la infección por el VHC. Esto justifica el hecho de que las guías de práctica clínica en España recomienden la realización de forma rutinaria de la serología antiVHC, independientemente de la situación clínica del paciente o de la vía de transmisión[412]. En este estudio hemos comprobado que la adherencia a esta recomendación por parte de los clínicos es superior al 99,5%, como sucedía ya hace 8 años. Esta prevalencia del 50% es aún muy elevada, pero significativamente menor a la comunicada en el pasado[301,413]. Esto probablemente se debe, en gran parte, a la disminución del número de pacientes que adquirieron la infección por el VIH en relación con la adicción a drogas por vía parenteral, tal como describió Pérez Cachafeiro et al. en 2009[302]. La diferencia en la cifra de prevalencia que describen en dicho estudio (20%) en 2009 y la obtenida en el nuestro (50%), se debe a que en nuestro caso se tienen en cuenta todos los pacientes diagnosticados de VIH, mientras que en el estudio de Pérez Cachafeiro se trata únicamente de los nuevos diagnósticos. Estos datos hacen prever que la tendencia al descenso de la prevalencia de infecciones por VHC en la población global de infectados por el VIH, se mantendrá en los próximos años.

En ambas cohortes la exposición al VHA fue elevada 66% en la cohorte 1 y 82,7% en la cohorte 2. Estos datos difieren discretamente respecto a la prevalencia esperada en la población española en el estrato de edades de nuestros pacientes[414]. En el caso de la cohorte 2 la prevalencia de anti-VHA positivo fue similar a la descrita por otros autores recientemente en nuestro medio[278]. En nuestro estudio llama la atención que a pesar de las recomendaciones, la

determinación de la situación inmunológica frente al VHA en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC no se realiza de forma universal en nuestro medio. En la cohorte 1 esta determinación se había realizado solo en el 53,7% de los pacientes y habían sido vacunados el 58,3% de los pacientes VIH susceptibles. En el caso de la cohorte 2 la determinación ascendía al 65,6% y se vacunó al 73,7% de los pacientes susceptibles. Este resultado, aunque significativamente mejor que el obtenido en 2002, indica que los clínicos no consideran prioritaria la prevención de la infección por el VHA ni en la población general infectada por el VIH, ni en la población VIH coinfectada por el VHC, a pesar de las recomendaciones de los expertos como GESIDA, el *US Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), la *American Liver Foundation*, la *American Digestive Health Foundation* y la *American Academy of Pediatrics*[412].

Por el contrario, la determinación del estado inmunológico respecto a la infección por el VHB es prácticamente universal en los pacientes infectados por el VIH en nuestro medio (superior al 96%). Más de la mitad de los pacientes presentan un patrón serológico típico de exposición previa al VHB, justificado por las vías comunes de transmisión de ambos virus. En el caso de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC al menos dos de cada tres pacientes han estado expuestos al VHB, proporción significativamente superior a la de los mono infectados. Entre el 50-66,5% de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC susceptibles a la infección por el VHB han sido vacunados,. Estos datos nos indican que aunque en menor proporción que en el caso de la vacunación frente al VHA y mejorando de forma significativa los resultados obtenidos en 2002, los clínicos responsables de los pacientes infectados por el VIH aun pueden mejorar en cuanto a la indicación de la vacunación frente al VHB, tal como se recoge en las recomendaciones de las guías[412], ya que los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo elevado de desarrollar una infección crónica por VHB tras la primoinfección y si están infectados crónicamente por el VHB tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad por el tratamiento antirretroviral[348].

La infección crónica por el VHB en la población VIH estudiada es muy poco prevalente 3,4% en la cohorte 1 y 4,1% en la cohorte 2 tal como describen algunos autores[278], e inferiores a las descritas en 2002; aunque más elevadas que en la población general[415,416]. No existen diferencias significativas en la prevalencia de la infección crónica por el VHB entre los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC y los mono infectados. Por el contrario, si hay mayor prevalencia de coinfección por VHD en coinfectados por el VIH y el VHC. En el caso de la infección por el VHD en los pacientes coinfectados no llega al 2% manteniendo cifras similares a las publicadas en 2002[301]. Esto significa que en una proporción elevada de pacientes infectados de forma crónica por el VHB coexisten la infección por el VHC (41,6-39,3%) y/o la infección por el VHD (65-70%), lo que implica que se trata de pacientes de manejo muy complejo al presentar infección viral múltiple[417]. La prevalencia global de la exposición al VHD no se puede definir con el diseño del estudio, puesto que la serología frente al VHD sólo se realiza en los pacientes con HBsAg+ y no en todos los casos con exposición previa al VHB. La explicación más plausible de estas diferencias es que la infección por VHB ocurre en pacientes infectados por el VIH tanto en relación a la ADVP como a la transmisión sexual mientras que la infección por el VHD es exclusivamente relacionada con la ADVP.

Otro de los objetivos del estudio fue valorar la características epidemiológicas y sociodemográficas de los pacientes coinfectados y evaluar en qué medida han variado con respecto a 2002.

En nuestro estudio al igual que sucedía en 2002 el riesgo de infección por el VHC es superior en las parejas de los coinfectados por este virus, lo que no nos garantiza una causalidad, ya que la mayoría de estas parejas tenían asociadas otras conductas de riesgo para la transmisión del VHC como el haber sido ADVP. Por tanto, esto no nos permite realizar una valoración adecuada de la transmisión por vía sexual del VHC, no pudiendo descartar, como sugieren algunos autores, que la coinfección por el VIH pudiera favorecer el contagio del VHC[291]. Sin embargo, las parejas de los pacientes coinfectados por el VHC no tienen más



riesgo de contagio del VIH que en los pacientes mono infectados, lo que sugiere que la coinfección por el VHC no incrementa el riesgo de transmisión del VIH en parejas estables.

En cuanto al consumo de tóxicos (alcohol, tabaco y otras drogas) referido por el paciente, la situación ha mejorado respecto a los datos de 2002. El consumo de tabaco de forma global en ambas cohortes ronda el 53%, el de alcohol se sitúa entre el 15-22% y de otras drogas (cannabis, heroína, cocaína, metadona u otras drogas de síntesis) no llega al 20%. En el caso de los pacientes coinfectados por el VHC, fuman de forma activa aproximadamente el 70%, significativamente menos que en 2002 (>80%), aunque son consumidores de tabaco en mayor proporción que los mono infectados donde no fuman el 55% de los pacientes. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas entre el consumo de alcohol en los pacientes mono infectados frente a los coinfectados, aunque si una tendencia a la disminución en su consumo desde 2002 hasta la actualidad en el grupo de pacientes coinfectados que solo ha alcanzado la significación estadística en la cohorte 2. En estos pacientes coinfectados, es de sobra conocido que el consumo de alcohol es especialmente más pernicioso[112,331], motivo por el cual esta disminución en el consumo es especialmente beneficiosa. A pesar de esta mejoría, es necesario incidir en la disminución en el consumo de alcohol en los pacientes con hepatopatía, puesto que la abstinencia alcohólica es la medida de prevención secundaria (prevención de la evolución a hepatopatía crónica avanzada) más importante que se puede realizar en los pacientes con hepatitis crónica asociada al VHC. Además en el caso de los pacientes coinfectados esta medida es especialmente importante si tenemos en cuenta que la celeridad de la progresión de la hepatopatía es mayor en estos casos[113,122,125,331] así como el desarrollo de hepatocarcinoma[335], que la hepatopatía crónica es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes infectados por el VIH[264,272,396,418,419], que el tratamiento frente al VHC no es tan efectivo como en los pacientes mono infectados por el VHC[203-206,308,420,421] y que por motivos diversos en muchos pacientes coinfectados no va a ser posible realizar dicho tratamiento. Por otro lado el consumo activo de

drogas es mayor en el subgrupo de pacientes coinfectados frente a los mono infectados, rondando el 25%, aunque hay un claro y significativo descenso en el consumo activo en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC desde 2002. Este factor, sobre todo en el caso de las drogas de uso parenteral se relacionan con la vía de adquisición de la infección por el VIH y el VHC[278,301], pero no con un mayor riesgo de progresión de la hepatopatía.

La prevalencia de pacientes con PCR del VHC positiva fue del 76,5% en la cohorte 1 y del 83% en la cohorte 2, cifras significativamente menores a las de 2002 (89% y 85%, respectivamente). Estos datos son ampliamente representativos puesto que la determinación de la PCR del VHC se realizó en más del 95% de los pacientes AntiVHC positivos de ambas cohortes. Esta prevalencia es similar a la descrita en otras poblaciones expuestas a la infección por el VHC sin infección por el VIH[14,422]. Por tanto, nuestros datos no apoyan que la coinfección por el VIH aumente la tasa de cronificación como han sugerido algunos autores[330,331] y coincidiendo con los datos de 2002[301], lo que implica que los fenómenos de re-exposición y de inmunosupresión no son determinantes a la hora de establecer la cronificación de la infección por el VHC. Esta hipótesis se puede justificar por que en la mayoría de los casos la infección por el VHC ocurre de forma concomitante a la infección por el VIH, cuando aún la respuesta inmune está preservada. En nuestro estudio, sin embargo, se observan tasas de cronificación superiores a las descritas recientemente por otros autores en nuestro medio[278].

Entre el 38% y el 41% de los pacientes infectados por el VIH en España, tienen coinfección activa por el VHC (PCR VHC+), lo que supone un 15% menos sobre lo descrito en 2002[301]. Así podemos estimar, que en España, existen actualmente entre 49000 y 53000 pacientes con infección crónica activa por el VIH y el VHC, potencialmente susceptibles de programas especiales dirigidos a la prevención primaria y secundaria, incluyendo el tratamiento específico. Este descenso obedece a múltiples motivos, por un lado, como ya hemos mencionado, está la disminución en la prevalencia de la exposición al VHC por los cambios en

los hábitos de los pacientes. La marcada disminución en la ADVP en favor de otras conductas de riesgo como el contagio sexual[302], ha influido en la disminución del número de pacientes coinfectados. Por otro lado y como comentaremos más adelante la mayor cobertura y eficacia del tratamiento generalizado frente al VHC con interferón pegilado y ribavirina en los pacientes coinfectados ha podido influir en este descenso[423-425].

El porcentaje de pacientes con PCR VHC+ que presentan transaminasas normales en ambas cohortes ronda el 30%, porcentaje que dobla al obtenido en 2002[301] y se aproxima al porcentaje de pacientes mono infectados que presentan transaminasas normales[426,427]. Y de entre aquellos pacientes con PCR VHC negativa, también en un 30% presenta hipertransaminasemia de otro origen, ya que se asocian otros factores relacionados con la afectación hepática (infecciones por otros virus hepatotropos, infecciones oportunistas, tratamiento antirretroviral, enolismo crónico...). Mientras que de entre los pacientes con transaminasas elevadas hasta el 10%, la elevación era debida a otras causas diferentes a la infección crónica activa por el VHC. En conclusión, la elevación de las cifras de transaminasas en un paciente coinfectado por el VIH y el VHC no nos permite asumir con cierta fiabilidad que la causa de la hipertransaminasemia sea la hepatopatía crónica por el VHC, a diferencia de lo que ocurre en los mono infectados. Por otro lado entre el 55% y el 71% de los pacientes con transaminasas persistentemente normales presentaban una infección crónica por el VHC (PCR VHC+). Con estos datos no es de extrañar que aunque en el pasado los pacientes que presentaban transaminasas normales no eran considerados candidatos a recibir tratamiento específico frente al VHC[428], actualmente no es necesariamente un criterio para excluir a los pacientes de ofrecerles tratamiento tal como contemplan las guías[412]. En estos pacientes es importante vigilar de forma estrecha el desarrollo de hepatopatías clínicamente significativa, considerar la hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral y considerar las nuevas opciones terapéuticas. Por esto, en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC es necesario establecer siempre la situación de

la infección VHC mediante la determinación de PCR del VHC independientemente de la cifra de transaminasas.

En nuestro estudio, y sin diferencias entre ambas cohortes algo más del 50% de los pacientes está infectados por el genotipo 1 del VHC, seguido del genotipo 3 en un 25% de los casos, el genotipo 4 en el 20% y el menos prevalente el genotipo 2 con el 3-4%. Esta distribución no ha variado respecto a lo descrito hace 8 años, y coincide con la referida por otros autores en los pacientes coinfectados en nuestro medio[164,278,301]. Sin embargo, difiere de la distribución en pacientes coinfectados en otras áreas geográficas[429-431] y de la descrita en pacientes mono infectados de diferentes regiones incluida la nuestra, donde la prevalencia de infección por el genotipo 3 es inferior al 15%[30,163,432-435].

La distribución de los genotipos del VHC tiene gran interés por la asociación que presenta con la probabilidad de respuesta al tratamiento. Se ha descrito, que los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC tienen peor tasa de respuesta al tratamiento que los no coinfectados[203-206,308,420,421]. Esta menor tasa de respuesta, no se puede atribuir a una mayor tasa de genotipos del VHC desfavorables, sino que se relaciona con la situación inmunológica relativa al VIH[436,437]. Al igual que en el paciente mono infectado por el VHC los pacientes con genotipo 2 ó 3, baja viremia VHC y sexo femenino tienen una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento anti-VHC, confirmada al menos en un estudio[421,436,437]. En nuestros pacientes, aunque el genotipo 1, asociado a peor respuesta, sigue siendo el más frecuente, existe una proporción elevada de genotipos 2 o 3, asociados a mejor respuesta.

La prevalencia de infecciones por el genotipo 4 del VHC es más elevada de la que cabría esperar, ya que es una infección predominantemente de países norteafricanos[433,438], situación que puede ser explicada por los fenómenos de inmigración provenientes de dichas zonas. La distribución de genotipos del VHC en nuestro medio en los pacientes coinfectados por el VIH probablemente se debe a que la vía principal de transmisión hasta ahora ha sido el intercambio de

material de venopunción en el contexto de la ADVP lo que ha permitido la agregación de ciertos genotipos en esta población[31,432,439-443].

El aumento en el uso y la diferente eficacia del tratamiento del VHC frente a los diferentes genotipos virales no han conllevado cambios relevantes en la distribución de los genotipos del VHC en nuestro medio. Así, el genotipo más prevalente continua siendo el 1 seguido por el genotipo 3, igual a lo comunicado en los estudios que han evaluado esta cuestión en los últimos años en España[278,301,444,445]. Habrá que estar vigilante ante los posibles cambios que puedan presentarse en los genotipos como respuesta a la variación en las vías de adquisición, así como por la presión con los diferentes tratamientos antivirales frente al VHC, dadas las diferentes tasas de respuesta según los genotipos.

El tiempo medio de infección por el VHC en nuestros pacientes es superior a 20 años (año de infección entre 1988 y 1990) y algunos de ellos han presentado o presentan otros factores asociados al riesgo de progresión de la hepatopatía como consumo de alcohol o situaciones de inmunosupresión severas ( $CD4 < 200$  células/ $\mu$ l).

En la época previa al TAR, Benhamou et al. estimaron que el tiempo medio de evolución desde la infección por el VHC hasta el desarrollo histológico de cirrosis en los pacientes coinfectados era de 26 años, disminuyendo a los 20 años si el paciente había presentado un nadir de linfocitos T  $CD4 < 200$  células/ $\mu$ l o consumía más de 50 gr de alcohol al día[125]. Teniendo en cuenta estos datos, se puede estimar que muchos de los pacientes coinfectados de este estudio, podrían haber desarrollado ya cirrosis hepática.

La prevalencia estimada de cirrosis hepática según criterios clínicos o histológicos ha sido del 7,4% en la cohorte 1 y del 11,5% en la cohorte 2, cifras significativamente superiores a las publicadas en 2002[301]. Es posible que esta cifra infraestime la realidad dado que el diagnóstico clínico de cirrosis es poco sensible y el estudio histológico solo estuvo disponible en el 28% de los pacientes con coinfección activa por el VHC de la cohorte 1 y el 41% de la cohorte 2.

Fundamentalmente se indicó para valorar la necesidad de tratamiento específico para el VHC, con lo que fueron excluidos del estudio muchos pacientes con criterios clínicos de cirrosis. Además el número de biopsias hepáticas se ha reducido en los últimos años siendo sustituido por los métodos de diagnóstico no invasivos como el FIBROSCAN®. Actualmente se realiza FIBROSCAN® a más del 55% de los pacientes con infección activa y el valor medio de las últimas medidas realizadas es superior a 15kPa, lo que nos indica la presencia de cirrosis. Estos datos vienen a refrendar el hecho de que al no disponer de biopsia se infradiagnostican muchos de los pacientes cirróticos. Es llamativo que en la cohorte 2, se ha realizado FIBROSCAN® a más del 85% de los pacientes con infección crónica activa por VHC, esta diferencia es debida a que los pacientes de la cohorte 2 son atendidos todos ellos en centros de tercer nivel donde se dispone de FIBROSCAN® propio en las unidades donde son seguidos los pacientes. Esto demuestra que a pesar de los esfuerzos por equiparar la atención sanitaria en España en todos los pacientes infectados por el VIH, aun existe una inequidad manifiesta tal como han descrito varios autores[264,446]. Aún con estos condicionantes, los datos obtenidos en cuanto al porcentaje de pacientes con fibrosis avanzada demostrada por biopsia (aproximadamente el 25%), son superiores a los datos publicados por otros autores[125,317,412], e indican un grado avanzado de evolución de la hepatopatía en nuestros pacientes, que seguramente irá en aumento durante los años venideros[322].

Esto nos hace prever, que tal como ya se está demostrando, el desarrollo de cirrosis hepática en los pacientes coinfectados, constituirá el principal problema sanitario de los mismos, condicionando mayor número de ingresos por descompensaciones, mayor desarrollo de hepatocarcinoma y por tanto mayor mortalidad[264,272,341,342,396,418].

Con este panorama, el tratamiento antiviral frente al VHC, se convierte en el objetivo principal a implantar como medida más eficiente para frenar la progresión de la fibrosis en los pacientes coinfectados, a pesar de que su eficacia sea inferior a la de los pacientes mono infectados[447], pero con un importante

abanico de nuevas opciones terapéuticas prometedoras en el horizonte[121,448-450].

En este estudio se ha determinado que aproximadamente el 70-75% de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC cumplen criterios para considerar el tratamiento específico frente al VHC. Estas cifras son significativamente superiores a las publicadas en 2002 cuando rondaban el 50%[301]. Prácticamente en el 70% de los pacientes candidatos a tratamiento específico frente al VHC se ha iniciado este tratamiento, el motivo fundamental para no indicar dicho tratamiento fueron las alteraciones psiquiátricas, a diferencia de lo que sucedía hace 8 años cuando el principal motivo para no iniciar dicho tratamiento fue el mal control de la infección por el VIH. De aquellos pacientes en los que está indicado el tratamiento frente al VHC en nuestro estudio, el motivo para no iniciar dicho tratamiento fue en más de la mitad de los casos por la negativa del paciente. Esto varía con respecto a lo descrito en estudios previos donde en más del 25% de los casos fue el propio clínico responsable del paciente quien no había ofertado dicho tratamiento[301], de este cambio se deduce una variación en la percepción de los clínicos con respecto al tratamiento por la mejora en su eficacia, el menor temor a los efectos adversos y la mejora en la evaluación de los candidatos y su seguimiento[308,371,423,448,451,452].

El tratamiento frente al VHC en los pacientes coinfectados por el VIH presenta algunas barreras que dificultan la aplicación de esta terapia. Sin embargo, en nuestro estudio se observa que, el 48% en la cohorte 1 y el 55% en la cohorte 2, de los enfermos antiVHC positivo han sido tratados contra la infección crónica por VHC, lo cual es un porcentaje bastante más alto que lo comunicado en estudios previos, donde la tasa de tratamientos se situaba en el 23% y 19% respectivamente en la cohorte 1 y 2[301] y en otros estudios internacionales[453]. Este aumento del número de pacientes tratados frente al VHC como ya hemos reseñado, se debe muy probablemente y entre otros a que los clínicos tienen cada vez una actitud menos conservadora y son conscientes de la importancia del inicio de este tratamiento, que los resultados del mismo son cada vez mejores así

como su tolerancia y que cada vez hay disponibles más opciones de tratamiento[308,371,423,448,451,452].

El hecho de que el tratamiento frente al VHC esté cada vez más extendido entre los pacientes coinfectados por el VIH en España, no debe dar la falsa impresión de haber conseguido altas tasas de tratamiento, puesto que como otros autores ya han descrito, aun es insuficiente el número de pacientes tratados[278]. La administración del tratamiento frente al VHC debe ser prioritaria, puesto que los enfermos que alcanzan una respuesta virológica sostenida, es decir, la erradicación del VHC, consiguen frenar la progresión de la enfermedad hepática, con lo que disminuye considerablemente el número de descompensaciones, ingresos hospitalarios y muertes por esta causa[264,309].

De los pacientes del estudio que presentan cirrosis, aproximadamente un 20-25% se encuentran en estadio B o C de Child. Para estos pacientes coinfectados por el VIH y el VHC el único tratamiento específico de la hepatopatía lo constituye el trasplante hepático. La proporción de pacientes con cirrosis en estadio C de Child-Pugh fue muy baja, tal como sucedía en 2002. Esto puede ser explicado por la supervivencia disminuida de los pacientes en este estadio, aunque por el diseño del estudio esta hipótesis no puede evaluarse, hay datos en otros estudios que corroboran esta aproximación[399,419,454,455].

Hasta hace poco tiempo, los pacientes con infección por el VIH y cirrosis hepática se excluían de los programas de trasplante por los malos resultados obtenidos, fundamentalmente atribuibles a la mortalidad postrasplante asociada a complicaciones de la inmunodeficiencia. En los últimos años esto ha dejado de ser una contraindicación[399], desde la generalización del TAR se están obteniendo mejores resultados, aunque aún son peores que en las personas sin infección por el VIH[456], con tasas de supervivencia a 5 años del 48% frente a 75%, respectivamente[405]. La razón principal de este pronóstico desfavorable es el curso acelerado de la casi universal reinfección por el VHC del aloinjerto[402]. La respuesta virológica sostenida a pegIFNa / RBV ronda el 22% en los receptores de trasplante hepático coinfectados con VIH y VHC. Claramente, la mejora de las



opciones de tratamiento del VHC se hacen necesarios para esta población, el mayor desafío son las interacciones entre antirretrovirales para el VIH y antivirales para el VHC e inmunosupresores[457].

En nuestro estudio, aproximadamente el 11% de los pacientes cirróticos estudiados, tiene indicación de entrar en lista de trasplante hepático, pero de estos menos de la mitad han sido incluidos y solo 4 pacientes han sido trasplantados. No hemos encontrado diferencias significativas con respecto al porcentaje de pacientes con indicación de trasplante hace 8 años. Desde 2002, año en que se realizó el primer trasplante en un paciente VIH en España, hasta 2012, se han realizado en nuestro país más de 80 trasplantes[405]. Esto sitúa esta técnica en un lugar prometedor como terapia en los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada, siempre y cuando se realice una adecuada selección de los pacientes, el procedimiento sea desarrollado en centros de experiencia probada en trasplantes y exista un control estricto de los tratamientos médicos asociados[406].

En nuestro estudio se ha detectado la presencia de hepatocarcinoma en menos del 2% de los pacientes coinfectados, cifras que se asemejan a las descritas por otros estudios en nuestro medio[309,458].

Como ya hemos reseñado, la infección por el VIH modifica la historia natural de la infección por el VHC con progresiones más rápidas de la fibrosis y un riesgo mayor de desarrollar cirrosis y enfermedad hepática terminal con respecto a los pacientes mono infectados[320,323,333,459].

La mayoría de los pacientes estudiados presentan un buen control viro-inmunológico de la infección por el VIH en el momento del estudio, mejorando de forma estadísticamente significativa lo descrito en 2002[301]. La mediana de linfocitos T CD4 actual es superior a 500 células/ $\mu$ l, y más de 75% de los pacientes coinfectados tienen carga viral del VIH indetectable (<50 copias/ml). El control de la replicación viral en estos pacientes coinfectados es similar al de los no mono infectados en nuestro estudio, demostrando una respuesta virológica

similar en ambos grupos, cuestión ya documentada en otros estudios prospectivos de cohortes[337,345].

No obstante, los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC suelen presentar estadios clínicos e inmunológicos de infección por el VIH más avanzados que los pacientes monoinfectados, con una cifra de linfocitos T CD4 significativamente inferior, pero sólo en aquellos pacientes que presentan coinfección crónica activa.

Esta mayor progresión inmunológica puede deberse a una diferente historia natural de la infección por el VIH, distinta respuesta al TAR o mayor tiempo de evolución de la infección en los pacientes coinfectados. En nuestro estudio los coinfectados por el VIH y el VHC reciben tratamiento en mayor medida que los monoinfectados invirtiendo la situación descrita en 2002[301], y mostrando la sensibilización que los clínicos han ido adquiriendo al respecto del mantenimiento de una mejor situación viro-inmunológica en estos pacientes. Por otro lado, varios autores han dado algunas explicaciones para esta peor situación inmunológica como la aceleración en la caída de los linfocitos T CD4 con respecto a los monoinfectados[343], una inferior recuperación del recuento de dichos linfocitos CD4 en el grupo de pacientes coinfectados[345], con una progresión clínica más rápida, similar a la encontrada en nuestros datos y de algunos otros autores[337,338,345]. Todos estos estudios apoyan la distinta evolución de la infección por el VIH en los pacientes coinfectados por el VHC.

El hecho de que los pacientes coinfectados hayan sido diagnosticados de infección por el VIH una media de 10 años antes que los monoinfectados, explica el hecho de que muchos de estos pacientes hayan recibido tratamiento antirretroviral o lo estén recibiendo ahora, aunque algunos de estos tratamientos hayan sido subóptimos.

En 2002 el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento para el VIH era claramente inferior al actual y además en el subgrupo de pacientes coinfectados por el VHC este porcentaje era también inferior a los monoinfectados. Esta situación ha mejorado sustancialmente con un porcentaje

de pacientes que reciben TAR actualmente superior al 90% en el conjunto de pacientes infectados por el VIH, y con cifras superiores al 93% en el subgrupo de pacientes coinfectados por el VHC. Esta cifra es significativamente superior a la obtenida en los pacientes monoinfectados, lo que puede explicarse por la necesidad de mantener una situación viro-inmunológica favorable de cara a iniciar un tratamiento frente al VHC y al hecho de que cada vez es menor la toxicidad asociada al TAR. Se ha descrito que en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC el riesgo de hepatotoxicidad es más elevado (riesgo relativo tres veces superior), variando entre el 6-18% (en nuestro estudio 5,2-8,3% en las cohortes 1 y 2 respectivamente)[348,355,356,358]. Esta variabilidad depende del criterio para considerar hepatotoxicidad, que no es homogéneo en todos los estudios. Aunque se trata de una cifra baja, hay que destacar que se trata de un dato recogido de forma retrospectiva y que la consideración de hepatotoxicidad se limitó a aquellos casos en los que el clínico modificó el tratamiento antirretroviral por este motivo.



## **CONCLUSIONES**

---



1. En la población infectada por el VIH en nuestro medio, la adicción a drogas por vía parenteral ha disminuido como mecanismo de transmisión de la infección.
2. De forma paralela existe una disminución de la prevalencia de infección crónica activa por VHC entre los pacientes infectados por el VIH en nuestro medio. Sin embargo, esta prevalencia continúa siendo elevada. Actualmente 1 de cada 3 pacientes infectados por el VIH, presenta infección crónica activa por el VHC.
3. Los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH han ido adoptando hábitos de vida más saludables disminuyendo de forma significativa su consumo de tabaco, y en menor medida de alcohol y otras drogas.
4. La situación viro-inmunológica de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC es significativamente mejor que hace 8 años, con un mayor porcentaje de pacientes recibiendo TAR, un mayor porcentaje de pacientes con carga viral de VIH indetectable y una media de linfocitos T CD4 superior a la de hace 8 años.
5. La distribución de los genotipos del VHC de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, no ha variado de forma significativa en los últimos 8 años.
6. En la actualidad se indica tratamiento para el VHC en los pacientes coinfectados por el VIH con mayor frecuencia, siendo las alteraciones psiquiátricas graves el motivo más importante para no indicar dicho tratamiento, a diferencia de lo que sucedía en 2002 en que el motivo principal para no realizar esta indicación era un control inadecuado del VIH.
7. También se inician más tratamientos para la hepatitis C en la actualidad, siendo la negativa del paciente la principal causa para no iniciar dicho tratamiento, y no como sucedía hace 8 años en que la decisión médica de posponerlo era la principal causa de no iniciar dicho tratamiento.

8. El porcentaje de pacientes que alcanzan la respuesta viral sostenida tras realizar tratamiento para la hepatitis C y por tanto que logran la curación de esta enfermedad superior al que se observaba en 2002, pudiendo alcanzar en nuestro caso hasta el 41%.



## REFERENCIAS

---



---

## REFERENCIAS

---

1. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292:767–770.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359–362.
3. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244:362–364.
4. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25:1527–1538.
5. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282:103–107.
6. Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, et al. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing. *PLoS ONE* 2011; 6:e24907.
7. Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J. Virol.* 1992; 66:3225–3229.
8. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus population dynamics during infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006; 299:261–284.
9. Argentini C, Genovese D, Dettori S, Rapicetta M. HCV genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol* 2009; 4:359–373.
10. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19:1321–1324.
11. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis* 2010; 14:1–21– vii.
12. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998; 47:1–39.

---

## REFERENCIAS

---

13. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin. Liver Dis.* 2000; 20:1–16.
14. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13:2436–2441.
15. Salmerón J, Giménez F, Torres C, et al. Epidemiology and prevalence of seropositivity for hepatitis C virus in pregnant women in Granada. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90:841–850.
16. Salmerón FJ, Palacios A, Pérez-Ruiz M, et al. Epidemiology, serological markers, and hepatic disease of anti-HCV ELISA-2-positive blood donors. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41:1933–1938.
17. García-Bengoechea M, Emparanza JI, Sarriugarte A, et al. Antibodies to hepatitis C virus: a cross-sectional study in patients attending a trauma unit or admitted to hospital for elective surgery. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:237–241.
18. Touzet S, Kraemer L, Colin C, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-operative Research. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:667–678.
19. Pena MJ, Molina L, Hortal L, et al. [Epidemiologic study of infection by hepatitis C virus in a hemodialysis unit]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:496–499.
20. Jadoul M, Barril G. Hepatitis C in hemodialysis: epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. *Contrib Nephrol* 2012; 176:35–41.
21. Muga R, Sanvisens A, Bolao F, et al. Significant reductions of HIV prevalence but not of hepatitis C virus infections in injection drug users from metropolitan Barcelona: 1987-2001. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82 Suppl 1:S29–33.
22. Delgado-Iribarren A, Calvo M, Pérez A, del Alamo M, Cercenado S. [Intravenous drug users serologic control: what may be prevented?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:2–5.
23. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:212–220.
24. Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future

---

## REFERENCIAS

---

- directions in the management of chronic hepatitis C. *Viol. J.* 2012; 9:57.
25. Fox AN, Jacobson IM. Recent successes and noteworthy future prospects in the treatment of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 1:S16–24.
  26. Biggins SW, Bambha KM, Terrault NA, et al. Projected future increase in aging hepatitis C virus-infected liver transplant candidates: A potential effect of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2012; 18:1471–1478.
  27. Deuffic-Burban S, Wong JB, Valleron A-J, Costagliola D, Delfraissy J-F, Poynard T. Comparing the public health burden of chronic hepatitis C and HIV infection in France. *J. Hepatol.* 2004; 40:319–326.
  28. Rein DB, Wittenborn JS, Weinbaum CM, Sabin M, Smith BD, Lesesne SB. Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the United States. *Dig Liver Dis* 2011; 43:66–72.
  29. Jové J, Sánchez-Tapias JM, Bruguera M, et al. Post-transfusional vs. sporadic non-A, non-B chronic hepatitis. A clinico-pathological and evolutive study. *Liver* 1988; 8:42–47.
  30. Alonso Alonso P, Orduña A, San Miguel A, 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; 110:681–686.
  31. Basaras M, Lombera N, las Heras de B, López C, Arrese E, Cisterna R. Distribution of HCV genotypes in patients infected by different sources. *Res. Virol.* 1997; 148:367–373.
  32. Manos MM, Shvachko VA, Murphy RC, Arduino JM, Shire NJ. Distribution of hepatitis C virus genotypes in a diverse US integrated health care population. *J. Med. Virol.* 2012; 84:1744–1750.
  33. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996; 86:655–661.
  34. Epidemiology, Clinical Data, and Treatment of Viral Hepatitis in a Large Cohort of Intravenous Drug Users. *Journal of Addiction Medicine* 2013;

---

## REFERENCIAS

---

35. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:1685–1690.
36. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327:369–373.
37. Schüttler CG, Caspari G, Jursch CA, Willems WR, Gerlich WH, Schaefer S. Hepatitis C virus transmission by a blood donation negative in nucleic acid amplification tests for viral RNA. *Lancet* 2000; 355:41–42.
38. Hanley JP, Jarvis LM, Hayes PC, Lee AJ, Simmonds P, Ludlam CA. Patterns of hepatitis G viraemia and liver disease in haemophiliacs previously exposed to non-virus inactivated coagulation factor concentrates. *Thromb. Haemost.* 1998; 79:291–295.
39. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000; 47:845–851.
40. Danta M, Rodger AJ. Transmission of HCV in HIV-positive populations. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6:451–458.
41. van de Laar TJW, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010; 24:1799–1812.
42. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013; 26:66–72.
43. Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009; 23:89–93.
44. Vogel M, Deterding K, Wiegand J, et al. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clin Infect Dis* 2009; 49:317–9–author reply 319.
45. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011; 377:1198–1209.

---

## REFERENCIAS

---

46. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:1445–1454.
47. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1408–1416.
48. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1632–1641.
49. Wyld R, Robertson JR, Brettell RP, Mellor J, Prescott L, Simmonds P. Absence of hepatitis C virus transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. *J. Infect.* 1997; 35:163–166.
50. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore--an analysis of 309 sex partnerships. *J INFECT DIS* 1995; 171:768–775.
51. Bollepalli S, Mathieson K, Bay C, et al. Prevalence of risk factors for hepatitis C virus in HIV-infected and HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Sex Transm Dis* 2007; 34:367–370.
52. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann. Intern. Med.* 1991; 115:764–768.
53. Ades AE, Parker S, Walker J, Cubitt WD, Jones R. HCV prevalence in pregnant women in the UK. *Epidemiol. Infect.* 2000; 125:399–405.
54. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27:108–117.
55. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31:751–755.
56. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998; 317:437–441.

---

## REFERENCIAS

---

57. Zuccotti GV, Cucchi C, Torcoletti M, et al. Proposal of a step-wise follow-up for hepatitis C seropositive mothers and their infants. *Pediatr Med Chir* 2003; 25:6–11.
58. Giovannini M, Tagger A, Ribero ML, et al. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet* 1990; 335:1166.
59. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2003; 32:727–734.
60. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J INFECT DIS* 2005; 192:1872–1879.
61. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:1691–1696.
62. Karmochkine M, Carrat F, Santos Dos O, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J. Viral Hepat.* 2006; 13:775–782.
63. Comandini UV, Tossini G, Longo MA, et al. Sporadic hepatitis C virus infection: a case-control study of transmission routes in a selected hospital sample of the general population in Italy. *Scand. J. Infect. Dis.* 1998; 30:11–15.
64. Liakina V, Speiciene D, Irnius A, Valantinas J. Changes in hepatitis C virus infection routes and genotype distribution in a Lithuanian cohort with chronic hepatitis C. 2009; 15:PH17–23. Available at: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=19333213&retmode=ref&cmd=prlinks>.
65. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J. Viral Hepat.* 2000; 7:93–103.
66. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:98–104.
67. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. 1997: 15S–20S.



---

## REFERENCIAS

---

68. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005; 42:86–92.
69. Bertoletti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology* 2003; 38:4–13.
70. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40:951–958.
71. Deterding K, Wiegand J, Grüner N, et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol* 2009; 47:531–540.
72. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103:1283–97– quiz 1298.
73. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33:321–327.
74. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33:559–565.
75. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45:613–617.
76. Lee K, Smith PT. Fulminant liver failure from acute HCV superinfection in a patient with HIV, HBV, and HDV coinfections. *AIDS Read* 2000; 10:398–401.
77. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2011; 55:245–264.
78. Grebely J, Prins M, Hellard M, et al. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:408–414.
79. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J. Hepatol.* 2008; 49:625–633.
80. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery

---

## REFERENCIAS

---

- from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat. Med.* 2000; 6:578–582.
81. Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:860–865.
  82. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36:S1–2.
  83. Rao H-Y, Sun D-G, Jiang D, et al. IL28B genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection. *J. Viral Hepat.* 2012; 19:173–181.
  84. Bakr I, Rekacewicz C, Hosseiny El M, et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males. *Gut* 2006; 55:1183–1187.
  85. Villa E, Karampatou A, Cammà C, et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140:818–829.
  86. Vogt M, Lang T, Frösner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:866–870.
  87. Rerksuppaphol S, Hardikar W, Dore GJ. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19:1357–1362.
  88. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26:401–412.
  89. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J. Viral Hepat.* 2006; 13:34–41.
  90. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J INFECT DIS* 2007; 196:1474–1482.
  91. Reherrmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J. Clin. Invest.* 2009; 119:1745–1754.

---

## REFERENCIAS

---

92. Alter G, Jost S, Rihn S, et al. Reduced frequencies of NKp30+ NKp46+, CD161+, and NKG2D+ NK cells in acute HCV infection may predict viral clearance. *J. Hepatol.* 2011; 55:278–288.
93. Stegmann KA, Björkström NK, Ciesek S, et al. Interferon  $\alpha$ -stimulated natural killer cells from patients with acute hepatitis C virus (HCV) infection recognize HCV-infected and uninfected hepatoma cells via DNAX accessory molecule-1. *J INFECT DIS* 2012; 205:1351–1362.
94. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461:399–401.
95. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798–801.
96. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010; 139:1586–92– 1592.e1.
97. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138:1338–45– 1345.e1–7.
98. Deuffic-Burban S, Castel H, Wiegand J, et al. Immediate vs. delayed treatment in patients with acute hepatitis C based on IL28B polymorphism: a model-based analysis. *J. Hepatol.* 2012; 57:260–266.
99. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:2204–2212.
100. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 33:355–374.
101. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2008; 49:831–844.
102. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126:840–848.

---

## REFERENCIAS

---

103. Simó R, Lecube A, Genescà J, Esteban JI, Hernández C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2006; 29:2462–2466.
104. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008; 47:1856–1862.
105. Pattullo V, Heathcote J. Hepatitis C and diabetes: one treatment for two diseases? *Liver Int.* 2010; 30:356–364.
106. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 2002; 359:133–135.
107. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut* 2010; 59:1135–1140.
108. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J. Hepatol.* 2004; 41:845–851.
109. Bokemeyer M, Ding X-Q, Goldbecker A, et al. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut* 2011; 60:370–377.
110. Fargion S, Fracanzani AL. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda. *J. Hepatol.* 2003; 39:635–638.
111. Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W, et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany--a 25-year multicenter study. *J. Hepatol.* 2005; 43:590–598.
112. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825–832.
113. Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin. Liver Dis.* 2000; 20:47–55.
114. Hissar SS, Kumar M, Tyagi P, et al. Natural history of hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection in India. *J.*

---

## REFERENCIAS

---

- Gastroenterol. Hepatol. 2009; 24:581–587.
115. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332:1463–1466.
116. de Lédighen V, Trimoulet P, Mannant P-R, et al. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years). *J. Hepatol.* 2007; 46:19–25.
117. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:1228–1233.
118. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000; 32:91–96.
119. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48:418–431.
120. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006; 45:529–538.
121. Sulkowski MS. HCV therapy in HIV-infected patients. *Liver Int.* 2013; 33 Suppl 1:868–872.
122. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J. Hepatol.* 2001; 34:730–739.
123. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, 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; 38:128–133.
124. Delladetsima JK, Rassidakis G, Tassopoulos NC, Papatheodoridis GV, Smyrnoff T, Vafiadis I. Histopathology of chronic hepatitis C in relation to epidemiological factors. *J. Hepatol.* 1996; 24:27–32.
125. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting

---

## REFERENCIAS

---

- patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30:1054–1058.
126. Sánchez-Quijano A, Andreu J, Gavilán F, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:949–953.
127. Pace FH de L, Ferreira LEV de C, Silva AEB, Ferraz MLG. Liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients with normal aminotransferases levels. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2012; 45:444–447.
128. Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M, Trépo C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int.* 2007; 27:335–339.
129. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13:223–235.
130. Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97:2408–2414.
131. Viral changes lead to chronic hepatitis C. *AIDS Read.* 2000; 10:408–409.
132. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18:1642–1651.
133. Petta S. Insulin resistance and diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C: spectators or actors? *Dig Liver Dis* 2012; 44:359–360.
134. Cheng WSC, Roberts SK, McCaughan G, et al. Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing. *J. Hepatol.* 2010; 53:616–623.
135. Kuniholm MH, Gao X, Xue X, et al. The relation of HLA genotype to hepatitis C viral load and markers of liver fibrosis in HIV-infected and HIV-uninfected women. *J INFECT DIS* 2011; 203:1807–1814.
136. Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, et al. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2:469–473.

---

## REFERENCIAS

---

137. Wiley TE, Brown J, Chan J. Hepatitis C infection in African Americans: its natural history and histological progression. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97:700–706.
138. Tillmann HL, Chen DF, Trautwein C, et al. Low frequency of HLA-DRB1\*11 in hepatitis C virus induced end stage liver disease. *Gut* 2001; 48:714–718.
139. Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trépo C, Thomas HC. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. *Lancet* 1999; 354:2119–2124.
140. Huang H, Shiffman ML, Cheung RC, et al. Identification of two gene variants associated with risk of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130:1679–1687.
141. Marcolongo M, Young B, Dal Pero F, et al. A seven-gene signature (cirrhosis risk score) predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50:1038–1044.
142. Trépo E, Potthoff A, Pradat P, et al. Role of a cirrhosis risk score for the early prediction of fibrosis progression in hepatitis C patients with minimal liver disease. *J. Hepatol.* 2011; 55:38–44.
143. Hui C-K, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J. Hepatol.* 2003; 38:511–517.
144. Puoti C, Guarisco R, Spilabotti L, et al. Should we treat HCV carriers with normal ALT levels? The ‘5Ws’ dilemma. *J. Viral Hepat.* 2012; 19:229–235.
145. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. 1997: 43S–47S.
146. Alter HJ. New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepatology* 1992; 15:350–353.
147. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:1325–1329.
148. Kleinman S, Alter H, Busch M, et al. Increased detection of hepatitis

---

## REFERENCIAS

---

- C virus (HCV)-infected blood donors by a multiple-antigen HCV enzyme immunoassay. *Transfusion* 1992; 32:805–813.
149. Uyttendaele S, Claeys H, Mertens W, Verhaert H, Vermeylen C. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. *Vox Sang.* 1994; 66:122–129.
150. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang.* 1995; 68:15–18.
151. Kao JH, Lai MY, Hwang YT, et al. Chronic hepatitis C without anti-hepatitis C antibodies by second-generation assay. A clinicopathologic study and demonstration of the usefulness of a third-generation assay. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41:161–165.
152. Chamot E, Hirschel B, Wintsch J, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *AIDS* 1990; 4:1275–1277.
153. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Lin SM, Lin JT, Chen DS. Effects of anticoagulants and storage of blood samples on efficacy of the polymerase chain reaction assay for hepatitis C virus. *Journal of Clinical Microbiology* 1992; 30:750–753.
154. Busch MP, Wilber JC, Johnson P, Tobler L, Evans CS. Impact of specimen handling and storage on detection of hepatitis C virus RNA. *Transfusion* 1992; 32:420–425.
155. Young KK, Archer JJ, Yokosuka O, Omata M, Resnick RM. Detection of hepatitis C virus RNA by a combined reverse transcription PCR assay: comparison with nested amplification and antibody testing. *Journal of Clinical Microbiology* 1995; 33:654–657.
156. Pawlotsky JM. Measuring hepatitis C viremia in clinical samples: can we trust the assays? *Hepatology* 1997; 26:1–4.
157. Perelson AS. Viral kinetics and mathematical models. *Am J Med* 1999; 107:49S–52S.
158. Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K, et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology* 2000; 32:388–393.
159. Nakao T, Enomoto N, Takada N, Takada A, Date T. Typing of hepatitis



---

## REFERENCIAS

---

- C virus genomes by restriction fragment length polymorphism. *J. Gen. Virol.* 1991; 72 ( Pt 9):2105–2112.
160. Lau JY, Mizokami M, Kolberg JA, et al. Application of six hepatitis C virus genotyping systems to sera from chronic hepatitis C patients in the United States. *J INFECT DIS* 1995; 171:281–289.
161. Stuyver L, Wyseur A, van Arnhem W, Hernandez F, Maertens G. Second-generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34:2259–2266.
162. Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin. Liver Dis.* 2000; 20:159–171.
163. León P, López JA, Amela C, Elola C, Echevarría JM. [Prevalence of types of hepatitis C virus in Spanish blood donors: results of a state-based multicenter study. Spanish Group for the Study of Blood Donors with Risk of HCV Transmission]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17:448–453.
164. Bravo R, Soriano V, García-Samaniego J, et al. Hepatitis C virus genotypes in different risk populations in Spain. The Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *J INFECT DIS* 1996; 173:509–512.
165. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. 1997: 57S–61S.
166. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431–435.
167. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20:15–20.
168. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24:289–293.
169. Davis GL. Prediction of response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 1994; 21:1–3.
170. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can. J. Gastroenterol.* 2000; 14:543–548.
171. Trifan A, Stanciu C. Checkmate to liver biopsy in chronic hepatitis C? *World J. Gastroenterol.* 2012; 18:5514–5520.

---

## REFERENCIAS

---

172. Murawaki Y, Koda M, Okamoto K, Mimura K, Kawasaki H. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 16:777–781.
173. Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K, Koda M, Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol.* 2001; 36:399–406.
174. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15:945–951.
175. Boeker KHW, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Chim. Acta* 2002; 316:71–81.
176. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2006; 44:686–693.
177. Forn X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36:986–992.
178. Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; 42:282–292.
179. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J. Hepatol.* 2004; 41:935–942.
180. Castéra L, Forn X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J. Hepatol.* 2008; 48:835–847.
181. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:48–54.
182. Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving

---

## REFERENCIAS

---

- accuracy of fibrosis markers. *PLoS ONE* 2008; 3:e3857.
183. Boursier J, de Lédinghen V, Zarski J-P, et al. A new combination of blood test and fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106:1255–1263.
184. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J. Hepatol.* 2009; 50:59–68.
185. Zarski J-P, Sturm N, Guechot J, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J. Hepatol.* 2012; 56:55–62.
186. Castéra L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142:1293–1302.e4.
187. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55:403–408.
188. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49:1954–1961.
189. Jacqueminet S, Lebray P, Morra R, et al. Screening for liver fibrosis by using a noninvasive biomarker in patients with diabetes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6:828–831.
190. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int.* 2010; 30:1043–1048.
191. Kemp W, Roberts S. Feasibility and performance of the FibroScan XL probe. *Hepatology* 2012; 55:1308–9– author reply 1309–10.
192. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55:199–208.
193. Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new

---

## REFERENCIAS

---

- surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J. Viral Hepat.* 2007; 14:360–369.
194. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47:380–384.
195. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008; 48:1718–1723.
196. Trifan A, Sfarti C, Cojocariu C, et al. Increased liver stiffness in extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis. *Hepat Mon* 2011; 11:372–375.
197. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J. Hepatol.* 2010; 52:206–210.
198. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54:1433–1444.
199. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147:677–684.
200. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J. Hepatol.* 2010; 52:652–657.
201. Antaki N, Craxi A, Kamal S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int.* 2010; 30:342–355.
202. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. 1997: 122S–127S.
203. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:1485–1492.
204. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon

---

## REFERENCIAS

---

- alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352:1426–1432.
205. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347:975–982.
206. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958–965.
207. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140:346–355.
208. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128:636–641.
209. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41:1105–1109.
210. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet.* 2009; 41:1100–1104.
211. Yu J-W, Wang G-Q, Sun L-J, Li X-G, Li S-C. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22:832–836.
212. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43:954–960.
213. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136:1618–28.e2.

---

## REFERENCIAS

---

214. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150:528–540.
215. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:1207–1217.
216. Shiffman ML. Treatment of hepatitis C in 2011: what can we expect? *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12:70–75.
217. Grieve R, Roberts J, Wright M, et al. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006; 55:1332–1338.
218. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, UK Mild Hepatitis C Trial Investigators. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10:1–113– iii.
219. Poynard T, Yuen M-F, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362:2095–2100.
220. Aghemo A, Degasperi E, Colombo M. Directly acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: Unresolved topics from registration trials. *Dig Liver Dis* 2013; 45:1–7.
221. Popescu C-I, Dubuisson J. Role of lipid metabolism in hepatitis C virus assembly and entry. *Biol. Cell* 2010; 102:63–74.
222. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:1195–1206.
223. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:1014–1024.
224. Jacobson IM, Pawlotsky JM, Afdhal NH, et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J. Viral Hepat.* 2012; 19 Suppl 2:1–26.
225. Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxì A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J. Hepatol.* 2001; 34:593–602.

---

## REFERENCIAS

---

226. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131:174–181.
227. Baffis V, Shrier I, Sherker AH, Szilagyi A. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131:696–701.
228. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2001; 34:748–755.
229. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123:483–491.
230. ONUSIDA. UNAIDS REPORT ON THE GLOBAL AIDS EPIDEMIC. 2011; :1–364.
231. Fernández Sierra MA, Gómez Olmedo M, Delgado Rodríguez M, Gálvez Vargas R. [Infection by the human immunodeficiency virus in the Spanish population (II). A meta-analysis of the time and geographic trends]. *Med Clin (Barc)* 1990; 95:366–371.
232. de Epidemiología CN. Boletín Epidemiológico Semanal. Vigilancia epidemiologica del SIDA en España: Situación a 30 de Junio de 2011. 2012; :1–14.
233. del Romero J, Rodríguez C, García S, et al. [HIV prevalence among homosexual and bisexual men in Spain, 1992-2000]. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:413–415.
234. van de Laar MJ, Likatavicius G, Stengaard AR, Donoghoe MC. HIV/AIDS surveillance in Europe: update 2007. *Euro Surveill.* 2008; 13.
235. Díez M, Oliva J, Sánchez F, et al. [Incidence of new HIV diagnoses in Spain, 2004-2009]. *Gac Sanit* 2012; 26:107–115.
236. Castilla J, la Fuente de L. Evolución del número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana y de los casos de sida en España: 1980-1998. *Med Clin (Barc)* 2000;115:85-9. - vol.115 núm 3 2000;

---

## REFERENCIAS

---

237. Hernández-Aguado I, Aviño MJ, Pérez-Hoyos S, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infection in parenteral drug users: evolution of the epidemic over 10 years. *Valencian Epidemiology and Prevention of HIV Disease Study Group. Int J Epidemiol* 1999; 28:335–340.
238. Sopelana P, Carrascosa C, García-Benito P. [Evolution of the prevalence of HIV-1 infection in drug addicts in the Community of Madrid (1985-1986)]. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:257–258.
239. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N. Engl. J. Med.* 1994; 331:1173–1180.
240. Rojano I Luque X, Almeda Ortega J, Sánchez Ruiz E, et al. [Trends of HIV mother-to-child transmission in Catalonia, Spain, between 1987 and 2003]. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:487–493.
241. Prieto LM, González-Tomé M-I, Muñoz E, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31:1053–1058.
242. Castilla J, Pachón I, González MP, et al. Seroprevalence of HIV and HTLV in a representative sample of the Spanish population. *Epidemiol. Infect.* 2000; 125:159–162.
243. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013; 26:17–25.
244. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012; 26:335–343.
245. Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* 2010; 329:174–180.
246. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1:537–540.
247. Gatell JM, Clotet B, Podzamcer D, Miro JM, Mallolas J. *Guia practica del SIDA.* 2011; :77–119.



---

## REFERENCIAS

---

248. Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3:356–361.
249. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J INFECT DIS* 2009; 199:1177–1185.
250. Catalfamo M, Di Mascio M, Hu Z, et al. HIV infection-associated immune activation occurs by two distinct pathways that differentially affect CD4 and CD8 T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105:19851–19856.
251. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker LJ. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat. Med.* 2006; 12:289–295.
252. Lifson AR, Hessol NA, Rutherford GW. Progression and clinical outcome of infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992; 14:966–972.
253. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167–1170.
254. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122:573–579.
255. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332:209–216.
256. Deeks SG, Walker BD. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity* 2007; 27:406–416.
257. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J INFECT DIS* 2008; 197:126–133.
258. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351:543–549.

---

## REFERENCIAS

---

259. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:734–739.
260. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:725–733.
261. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:853–860.
262. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352:1725–1730.
263. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16:1663–1671.
264. Iribarren JA, González-García J. [Hospital admissions and mortality in AIDS patients in the HAART era. Where are we heading?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:129–132.
265. Domingo P, Guardiola JM, Ris J, Nolla J. The impact of new antiretroviral regimes on HIV-associated hospital admissions and deaths. *AIDS* 1998; 12:529–530.
266. Berenguer J, González J, Pulido F, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis in patients with cytomegalovirus retinitis who have responded to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:394–397.
267. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Peña JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:159–167.
268. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia

---

## REFERENCIAS

---

- in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1999; 353:201–203.
269. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:1301–1306.
270. Peña JM, Miro JM. [Immunologic restoration in patients with AIDS. Requiem for prophylaxis]. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:375–378.
271. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 33:365–372.
272. Martín-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, 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; 17:1467–1471.
273. Rosenthal E, Poirée M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17:1803–1809.
274. Berenguer J. [Hepatitis C virus infection in HIV coinfecting patients]. *Rev Clin Esp* 2010; 210:338–341.
275. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep.* 2001; 50:1–52.
276. 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:S11–9.
277. 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. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35:3274–3277.
278. Cifuentes C, Mira JA, Vargas J, et al. [Prevalence of hepatitis virus infection markers in HIV-infected patients in Southern Spain.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;

---

## REFERENCIAS

---

279. Hayashi PH, Flynn N, McCurdy SA, Kuramoto IK, Holland PV, Zeldis JB. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus. *J. Med. Virol.* 1991; 33:177–180.
280. Bove JR. Transfusion-associated hepatitis and AIDS. What is the risk? *N. Engl. J. Med.* 1987; 317:242–245.
281. Rumi MG, Colombo M, Gringeri A, Mannucci PM. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs with normal transaminase levels. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112:379–380.
282. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350:1425–1431.
283. Tor J, Llibre JM, Carbonell M, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus and its relation with hepatitis B virus and HIV. *BMJ* 1990; 301:1130–1133.
284. van de Laar TJW, van der Bij AK, Prins M, 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; 196:230–238.
285. Fox J, Nastouli E, Thomson E, et al. Increasing incidence of acute hepatitis C in individuals diagnosed with primary HIV in the United Kingdom. *AIDS* 2008; 22:666–668.
286. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill.* 2005; 10:115–117.
287. Danta M, Brown D, Bhagani S, 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; 21:983–991.
288. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:395–402.
289. Everhart JE, Di Bisceglie AM, Murray LM, et al. Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112:544–545.

---

## REFERENCIAS

---

290. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S99–105.
291. Filippini P, Coppola N, Scolastico C, et al. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C? *Sex Transm Dis* 2001; 28:725–729.
292. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 2003; 79:160–162.
293. Soto B, Rodrigo L, García-Bengoechea M, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus and the possible role of coexistent human immunodeficiency virus infection in the index case. A multicentre study of 423 pairings. *J. Intern. Med.* 1994; 236:515–519.
294. Hershov RC, Riester KA, Lew J, et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J INFECT DIS* 1997; 176:414–420.
295. Zanetti AR, Tanzi E, Romanò L, et al. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology* 1998; 41:208–212.
296. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356:904–907.
297. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *BJOG* 2001; 108:371–377.
298. Madurga Revilla P, Aguar Carrascosa M, Pereda Pérez A, et al. [Retrospective study of risk factors of vertical transmission of hepatitis C virus]. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76:336–342.
299. Claret-Teruel G, Noguera-Julian A, Esteva C, et al. Impact of human immunodeficiency virus coinfection on the progression of mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30:801–804.
300. Verucchi G, Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection: epidemiology, natural history,

---

## REFERENCIAS

---

- therapeutic options and clinical management. *Infection* 2004; 32:33–46.
301. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, 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; 23:340–348.
302. 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; 48:1467–1470.
303. Shafran SD. Early initiation of antiretroviral therapy: the current best way to reduce liver-related deaths in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2007; 44:551–556.
304. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20:49–57.
305. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362:1708–1713.
306. Berenguer J, Gonzalez-Garcia J, Lopez-Aldeguer J, et al. Pegylated interferon {alpha}2a plus ribavirin versus pegylated interferon {alpha}2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:1256–1263.
307. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2839–2848.
308. Torriani FJ, MD, Rodriguez-Torres M, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. 2003; 351:438–450.
309. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50:407–413.

---

## REFERENCIAS

---

310. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood* 1994; 84:1020–1023.
311. Thomson EC, Main J. Epidemiology of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals. *J. Viral Hepat.* 2008; 15:773–781.
312. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J INFECT DIS* 1996; 174:690–695.
313. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez AG, et al. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *Journal of Clinical Microbiology* 1993; 31:2679–2682.
314. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995; 9:1131–1136.
315. Valdez H, Anthony D, Farukhi F, et al. Immune responses to hepatitis C and non-hepatitis C antigens in hepatitis C virus infected and HIV-1 coinfecting patients. *AIDS* 2000; 14:2239–2246.
316. Pellicano R, Fagoonee S, Repici A, Rizzetto M. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: a dangerous dealing. *Panminerva Med* 2007; 49:79–82.
317. Bierhoff E, Fischer HP, Willsch E, et al. Liver histopathology in patients with concurrent chronic hepatitis C and HIV infection. *Virchows Arch.* 1997; 430:271–277.
318. García-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92:1130–1134.
319. Martin P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH. Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1989; 97:1559–1561.
320. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid

---

## REFERENCIAS

---

- progression to cirrhosis. *J. Hepatol.* 1997; 26:1–5.
321. Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16:1473–1483.
322. Macías J, Berenguer J, Japón MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50:1056–1063.
323. Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:491–498.
324. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J. Hepatol.* 2006; 44:S28–34.
325. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003; 52:1035–1040.
326. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22:1979–1991.
327. Danta M, Semmo N, Fabris P, et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J INFECT DIS* 2008; 197:1558–1566.
328. Thomson EC, Fleming VM, Main J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011; 60:837–845.
329. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107:10S–15S.
330. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic 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; 34:831–837.



---

## REFERENCIAS

---

331. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284:450–456.
332. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327:1899–1905.
333. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:562–569.
334. Torre-Cisneros J, Miro JM. [Liver transplantation in patients infected with the human immunodeficiency virus: the difficult challenge of a new stage]. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:215–218.
335. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96:179–183.
336. López-Diéguez M, Montes ML, Pascual-Pareja JF, et al. The natural history of liver cirrhosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2011; 25:899–904.
337. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med* 2002; 162:2125–2132.
338. Soriano V, Martín JC, González-Lahoz J. HIV-1 progression in hepatitis-C-infected drug users. *Lancet* 2001; 357:1361–2– author reply 1363.
339. Dorrucchi M, Pezzotti P, Phillips AN, Lepri AC, Rezza G. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian Seroconversion Study. *J INFECT DIS* 1995; 172:1503–1508.
340. Rancinan C, Neau D, Savès M, et al. Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in HIV-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? *AIDS* 2002; 16:1357–1362.
341. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36:363–367.

---

## REFERENCIAS

---

342. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288:199–206.
343. Piroth L, Duong M, Quantin C, et al. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS* 1998; 12:381–388.
344. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J. Viral Hepat.* 2000; 7:302–308.
345. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800–1805.
346. Graham CS, Koziel MJ. Why should hepatitis C affect immune reconstitution in HIV-1-infected patients? *Lancet* 2000; 356:1865–1866.
347. Daar ES, Lynn H, Donfield S, et al. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. *J INFECT DIS* 2001; 183:589–595.
348. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74–80.
349. Núñez M, Lana R, Mendoza JL, Martín-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 27:426–431.
350. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003; 17:2191–2199.
351. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J INFECT DIS* 2000; 181:442–448.
352. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, et al. Influence of liver fibrosis on

---

## REFERENCIAS

---

- highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40:588–593.
353. Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Thiébaud R, et al. A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French Aquitaine Cohort, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1231–1237.
354. Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW, Reisler RB, Chung RT, Robbins GK. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006; 43:320–323.
355. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35:182–189.
356. Sulkowski MS. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Semin. Liver Dis.* 2003; 23:183–194.
357. Arribas JR, Ibáñez C, Ruiz-Antoran B, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998; 12:1722–1724.
358. Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12:1256.
359. John M, Flexman J, French MA. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998; 12:2289–2293.
360. Barbaro G, Di Lorenzo G, Asti A, et al. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C: ultrastructural and biochemical findings. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94:2198–2205.
361. Veronese L, Rautaureau J, Sadler BM, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44:821–826.
362. Kovari H, Weber R. Influence of antiretroviral therapy on liver

---

## REFERENCIAS

---

- disease. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6:272–277.
363. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998; 279:930–937.
364. Tedaldi E, Peters L, Neuhaus J, et al. Opportunistic disease and mortality in patients coinfecting with hepatitis B or C virus in the strategic management of antiretroviral therapy (SMART) study. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1468–1475.
365. Monforte AD, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008; 22:2143–2153.
366. Peribañez-Gonzalez M, da Silva MH, Vilar FC, et al. Response predictors and clinical benefits of hepatitis C retreatment with pegylated interferon and ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Ann Hepatol* 2013; 12:228–235.
367. Yuan H, Adams-Huet B, Petersen T, Attar N, Lee WM, Jain MK. A single nucleotide polymorphism in IL28B affects viral evolution of hepatitis C quasispecies after pegylated interferon and ribavirin therapy. *J. Med. Virol.* 2012; 84:1913–1919.
368. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347:1287–1288.
369. Walker UA, Bäuerle J, Laguno M, et al. Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine. *Hepatology* 2004; 39:311–317.
370. Alvarez D, Dieterich DT, Bräu N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J. Viral Hepat.* 2006; 13:683–689.
371. Laguno M, Larrousse M, Murillas J, et al. Predictive value of early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients treated with an interferon-based regimen plus ribavirin. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2007; 44:174–178.
372. Cammà C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual

---

## REFERENCIAS

---

- patient data. *Hepatology* 2004; 39:333–342.
373. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122:1303–1313.
374. Serpaggi J, Serfaty L, Bedossa P, Brechot C. ScienceDirect.com - Human Pathology - Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Human pathology* 2004;
375. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149:399–403.
376. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45:579–587.
377. Fernández-Rodríguez CM, Alonso S, Martínez SM, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105:2164–72– quiz 2173.
378. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012; 55:728–736.
379. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138:197–207.
380. Kim HN, Harrington RD, Crane HM, Dhanireddy S, Dellit TH, Spach DH. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations. *Int J STD AIDS* 2009; 20:595–600.
381. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:651–681.
382. Crane HM, Dhanireddy S, Kim HN, et al. Optimal timing of routine vaccination in HIV-infected persons. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009; 6:93–99.

---

## REFERENCIAS

---

383. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:286–290.
384. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, El-Serag HB. Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure in patients with HIV in the HAART era. *J. Hepatol.* 2005; 42:309–314.
385. Neilsen GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected homosexual men. *J INFECT DIS* 1997; 176:1064–1067.
386. Jimenez HR, Hallit RR, Debari VA, Slim J. Hepatitis A vaccine response in HIV-infected patients: Are TWINRIX(®) and HAVRIX(®) interchangeable? *Vaccine* 2013; 31:1328–1333.
387. Kemper CA, Haubrich R, Frank I, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J INFECT DIS* 2003; 187:1327–1331.
388. Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Vaccine* 2006; 24:272–279.
389. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1207–1213.
390. Rey D, Krantz V, Partisani M, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000; 18:1161–1165.
391. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1045–1048.
392. Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int. J. Infect. Dis.* 2008; 12:e77–83.
393. Whitaker JA, Roupheal NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:966–976.

---

## REFERENCIAS

---

394. Potsch DV, Camacho LAB, Tuboi S, et al. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine* 2012; 30:5973–5977.
395. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372:293–299.
396. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:492–497.
397. Martínez E, Milinkovic A, Buirra E, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med.* 2007; 8:251–258.
398. Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J INFECT DIS* 2003; 188:1412–1420.
399. Miró JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A, Hospital Clinic Olt In Hiv Working Group. Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J. Hepatol.* 2006; 44:S140–5.
400. de Vera ME, Dvorchik I, Tom K, et al. Survival of liver transplant patients coinfectd with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2006; 6:2983–2993.
401. Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2008; 85:359–368.
402. Duclos-Vallée J-C, Féray C, Sebagh M, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfectd with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008; 47:407–417.
403. Samuel D, Duclos-Vallée J-C. Liver transplantation in the human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfectd patient: time to sum up. *Hepatology* 2013; 57:409–411.

---

## REFERENCIAS

---

404. Rafecas A, Rufí G, Fabregat J, Xiol X. [Liver transplantation in a patient infected by human immunodeficiency virus]. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:596.
405. Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012; 12:1866–1876.
406. Miró JM, Torre-Cisnero J, Moreno A, et al. [GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005)]. 2005: 353–362.
407. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Sáenz JL, la Torre-Cisneros de J. [Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:448–461.
408. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41:1–19.
409. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646–649.
410. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:628–637.
411. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. [Consensus document of Gesida and Spanish Secretariat for the National Plan on AIDS (SPNS) regarding combined antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (January 2012)]. 2012: e1–89.
412. Panel de expertos de Gesida, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). [Recommendations of Gesida/PNS/AEEH for the management and treatment of the adult patient co-infected with HIV and hepatitis A, B and C virus]. 2010: 31.e1–31.
413. Roca B, Suarez I, González J, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J. Infect.* 2003; 47:117–



---

## REFERENCIAS

---

- 124.
414. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, et al. [A change in the epidemiologic pattern of hepatitis A in Spain]. *Med Clin (Barc)* 1992; 99:87–89.
415. Rodríguez C, Castilla J, Del Romero J, Lillo A, Puig ME, García S. [Prevalence of hepatitis B virus infection and needs of vaccination in high risk populations]. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:697–699.
416. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123:1848–1856.
417. Arribas JR, González-García JJ, Lorenzo A, et al. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS* 2005; 19:1361–1365.
418. Rodríguez-Vidigal FF, Habernau A. [Cause of hospitalization in patients with human immunodeficiency virus infection in a rural area. Role of chronic liver disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:138–141.
419. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, et al. Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2012; 26:2241–2246.
420. Landau A, Batisse D, Duong Van Huyen JP, et al. Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14:839–844.
421. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17:1023–1028.
422. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S35–46.
423. Pineda JA, Mira JA, Gil I de LS, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1347–1354.
424. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res. Hum.*

---

## REFERENCIAS

---

- Retroviruses 2007; 23:972–982.
425. Neukam K, Macías J, Mira JA, Pineda JA. A review of current anti-HCV treatment regimens and possible future strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:417–433.
426. Puoti C, Bellis L, Guarisco R, Dell'Unto O, Spilabotti L, Costanza OM. HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: healthy persons or severely ill patients? Dealing with an everyday clinical problem. *European Journal of Internal Medicine* 2010; 21:57–61.
427. Puoti C, Bellis L, Galossi A, et al. Antiviral treatment of HCV carriers with persistently normal ALT levels. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8:150–152.
428. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. 2002: S3–20.
429. Sterling RK, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. The clinical spectrum of hepatitis C virus in HIV coinfection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 32:30–37.
430. Goedert JJ, Hatzakis A, Sherman KE, Eyster ME, Multicenter Hemophilia Cohort Study. Lack of association of hepatitis C virus load and genotype with risk of end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *J INFECT DIS* 2001; 184:1202–1205.
431. Cribier B, Schmitt C, Rey D, et al. HIV increases hepatitis C viraemia irrespective of the hepatitis C virus genotype. *Res. Virol.* 1997; 148:267–271.
432. Touceda S, Pereira M, Agulla A. [Prevalence of hepatitis C virus genotypes in the area of El Ferrol (La Coruña, Spain)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:200–204.
433. Benani A, El-Turk J, Benjelloun S, et al. HCV genotypes in Morocco. *J. Med. Virol.* 1997; 52:396–398.
434. Seme K, Poljak M, Lesnicar G, Brinovec V, Stepec S, Koren S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Slovenia. *Scand. J. Infect. Dis.* 1997; 29:29–31.
435. Feucht HH, Zöllner B, Schröter M, Hoyer A, Sterneck M, Polywka S. Distribution of genotypes and response to alpha-interferon in

---

## REFERENCIAS

---

- patients with hepatitis C virus infection in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:128–132.
436. Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23:585–591.
437. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001; 15:2149–2155.
438. McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *Journal of Clinical Microbiology* 1994; 32:884–892.
439. Alonso P, Orduña A, San Miguel A, et al. [Variants of hepatitis C virus in different risk groups. Comparative study of a method for genotyping and another for serotyping]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16:111–117.
440. Cilla G, García-Bengoechea M, Perez-Trallero E, Montalvo I, Vicente D, Arenas JI. Genotyping of hepatitis C virus isolates from Basque Country, Spain. *Epidemiol. Infect.* 1996; 117:533–536.
441. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J INFECT DIS* 1995; 171:1607–1610.
442. Bourlière M, Barberin JM, Rotily M, et al. Epidemiological changes in hepatitis C virus genotypes in France: evidence in intravenous drug users. *J. Viral Hepat.* 2002; 9:62–70.
443. Vitale F, Villafrate MR, Viviano E, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users. A ten-year study in Palermo, Sicily. *New Microbiol.* 1998; 21:335–342.
444. Medrano J, Resino S, Vispo E, 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; 18:325–330.
445. Ramos B, Núñez M, Toro C, et al. Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over time in Spain according to HIV serostatus: implications for HCV therapy in HCV/HIV-coinfected

---

## REFERENCIAS

---

- patients. *J. Infect.* 2007; 54:173–179.
446. Teira R, Lizarralde E, Muñoz P, Zubero Z, Baraiaetxaburu J, Santamaría JM. [A cross-sectional study on the epidemiological and clinical characteristics of HIV-1 infection in gypsies and in other minorities in Bilbao, Northern Spain]. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:653–656.
447. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. 2002: 813–828.
448. Sulkowski MS. Current Management of Hepatitis C Virus Infection in Patients With HIV Co-infection. *J INFECT DIS* 2013; 207 Suppl 1:S26–32.
449. Soriano V, Labarga P, Fernández-Montero JV, et al. The changing face of hepatitis C in the new era of direct-acting antivirals. *Antiviral Res.* 2013; 97:36–40.
450. Marcellin P, Asselah T. Treatment of viral hepatitis: a new era. *Liver Int.* 2013; 33 Suppl 1:1–2.
451. Berenguer J, Wichmann von MA, Quereda C, et al. Effect of accompanying antiretroviral drugs on virological response to pegylated interferon and ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother* 2011;
452. Soriano V, Labarga P, Vispo E, Fernández-Montero JV, Barreiro P. Treatment of hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus in the direct-acting antiviral era. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2012; 26:931–948.
453. Zinkernagel AS, Wyl von V, Ledergerber B, et al. Eligibility for and outcome of hepatitis C treatment of HIV-coinfected individuals in clinical practice: the Swiss HIV cohort study. *Antivir. Ther. (Lond.)* 2006; 11:131–142.
454. Sanmartin R, de Felipe E, Tor J, et al. Effect of Liver Fibrosis on Long-Term Mortality in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Individuals Who Are Evaluated to Receive Interferon Therapies in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2012; 28:1235–1243.
455. Branch AD, Van Natta ML, Vachon M-L, et al. Mortality in hepatitis C virus-infected patients with a diagnosis of AIDS in the era of

---

## REFERENCIAS

---

- combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55:137–144.
456. Tan-Tam CC, Frassetto LA, Stock PG. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2009; 11:190–204.
457. Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011; 54:20–27.
458. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Carrero A, et al. Clinical Effects of Viral Relapse after Interferon Plus Ribavirin in Patients coinfecting with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. *J. Hepatol.* 2013;
459. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1993; 6:602–610.



**ANEXOS**

---





**ANEXO A: RELACION DE CENTROS PARTICIPANTES Y CODIGO DE PARTICIPACIÓN**

<b>HOSPITAL</b>	<b>PROVINCIA</b>	<b>CODIGO</b>
H. Universitario La Paz	Madrid	001
H. Txagorritxu	Álava	002
H. General Albacete	Albacete	003
H. Elche	Alicante	004
H. Torrevieja	Alicante	005
H. General de Alicante	Alicante	006
H. Marina Baixa	Alicante	008
H. Penitenciario de Alicante	Alicante	009
H. Son Llatzer	Baleares	010
H. Manacor	Baleares	011
H. Son Dureta	Baleares	012
H. Bellvitge	Barcelona	013
H. San Pau	Barcelona	014
H. Mutua de Terrasa	Barcelona	015
H. Parc Tauli	Barcelona	016
H. General de Yagüe	Burgos	018
H. General Castellón	Castellón	020
C. Penitenciarios Castellón	Castellón	048
H. Virgen de las Nieves	Granada	021
H. Donostia	Guipúzcoa	022
H. Arquitecto Marcide	A Coruña	024
H. Clínico de Santiago	A Coruña	025
H. Universitario de La Coruña	A Coruña	026
H. San Pedro	La Rioja	027
H. Universitario 12 de Octubre I	Madrid	028
H. Universitario 12 de Octubre II	Madrid	049
H. Príncipe de Asturias	Madrid	030
H. Móstoles	Madrid	031
H. Universitario La Princesa	Madrid	032
H. Virgen de la Victoria	Málaga	033
H. Costa del Sol	Málaga	034
H. Meixoeiro	Pontevedra	035
H. Xeral Cies	Pontevedra	036
H. Universitario de Canarias	Tenerife	037
H. General de Segovia	Segovia	038
H. Valme	Sevilla	039
H. Sant Pau i Santa Tecla	Tarragona	040
H. Virgen de la Salud	Toledo	041
H. Universitario La Fe	Valencia	042
H. General de Valencia	Valencia	043
H. Cruces	Vizcaya	044
H. Virgen de la Concha	Zamora	045
H. Gregorio Marañón	Madrid	046
H. Ramón y Cajal	Madrid	047

ANEXO B: DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Características clínicas y epidemiológicas de la coinfección VHC-VIH en la población española.  
GESIDA 5707.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA COINFECCIÓN VHC-VIH EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA.**

Yo (nombre y apellidos) ....., he leído la hoja de información que se me ha entregado.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el Dr.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y autorizo a utilizar la información que se va a recoger durante la realización del estudio.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

Características clínicas y epidemiológicas de la coinfección VHC-VIH en la población española.  
GESIDA 5707.

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Por favor, lea atentamente este documento:

El servicio de .....del  
hospital....., está  
realizando un estudio en el que le invita a participar.

Por favor, pida a su médico o al personal de su equipo que le explique cualquier  
palabra o información que usted no entienda claramente.

Introducción

Muchos de los pacientes que están infectados por VIH están también infectados por  
el virus de la hepatitis C, ya que ambos comparten las mismas vías de transmisión.  
La prevalencia de la coinfección varía según el grupo de riesgo para la transmisión  
de la infección por VIH.

En un estudio realizado en 2002 en el que participaron 39 centros españoles se  
observó que la tasa de coinfección VIH-VHC era de 61-65%. De estos pacientes al  
menos el 40% eran candidatos a considerar el tratamiento de la infección por VHC.  
Casi un 10% de los pacientes coinfectados tenían una hepatopatía crónica  
evolucionada a un estadio de cirrosis, con un 20% candidatos a trasplante hepático.

En los últimos años muchos factores han determinado un cambio en las  
prevalencias descritas. Por estos motivos es importante determinar la prevalencia  
actual de las infecciones por hepatitis, las características clínicas y los tratamientos  
que se han de llevar a cabo.

Propuesta / Objetivo

Le ofrecemos participar en un estudio para conocer la situación de su enfermedad  
así como de enfermedades asociadas a la infección por el VIH. El tipo de estudio en  
el que se le ofrece participar es observacional. "Observacional" significa que la  
participación en el estudio no comporta la realización de ninguna intervención  
diferente a las que usted necesita para el control de sus enfermedades (no se le va a  
dar medicamentos nuevos, ni se le van a realizar pruebas experimentales).  
Simplemente se van a recoger datos sobre la situación actual de su enfermedad.

Se va a recoger esta información en pacientes como usted en diferentes hospitales  
de toda España.

En que consiste su participación en este estudio observacional

Usted no tendrá que acudir más veces al hospital por motivos del estudio. Usted  
realizará sus visitas habituales según establezca su médico para ver la eficacia y la  
tolerancia del tratamiento contra el VIH, seguimiento de sus análisis (por ejemplo  
defensas, carga viral, transaminasas) y otras pruebas, tal y como se haría con  
cualquier otro paciente con infección por VIH.

Características clínicas y epidemiológicas de la coinfección VHC-VIH en la población española. GESIDA 5707.

Los datos para el estudio se recogerán de la consulta de un día determinado a través de una encuesta y de la historia clínica.

Usted continuará su vida habitual sin cambios en su rutina por el hecho de que se recojan estos datos.

#### Beneficios / Riesgos

Si bien, no existen riesgos ni beneficios específicos ligados directamente a la participación en este estudio, la información obtenida puede permitir una mejor comprensión del curso de la infección por VIH en España.

#### Participación voluntaria

Puede elegir o no participar en este estudio observacional. La decisión es totalmente voluntaria. La decisión de no participar en este estudio observacional no afectará en modo alguno la disponibilidad o la calidad de la asistencia médica que se le preste ahora o en el futuro.

#### Confidencialidad

Toda la información que se obtenga será considerada como confidencial y tratada en consecuencia, de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 15/1999). La información recogida será incluida en una base de datos electrónica, creada para tal efecto y que será custodiada por el equipo investigador. Los datos de cada paciente se incluirán en la base de forma anónima, asociados a un código, que impide la identificación del paciente para todas las personas que utilicen la base de datos excepto para su equipo asistencial (médico, enfermera).

De acuerdo con la LOPD 15/1999, usted tiene derecho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos personales. Para ejercer este derecho debe dirigirse a cualquier miembro del equipo investigador.

ANEXO C: APROBACION DEL COMITÉ ÉTICO Y DE INVESTIGACIONES CLINICAS



**INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

**C E R T I F I C A**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador, el Dr. Juan González García de la Unidad de VIH del Hospital General, para que se realice el proyecto de investigación titulado **'CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA COINFECCIÓN VHC-VIH EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA'**, código del protocolo **GESIDA 5707**, código HULP: **PI-889**, y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado por el Dr. Juan González García de la Unidad de VIH del Hospital General, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 14 de enero de 2010

Firmado: Don Antonio Gil Aguado



## ANEXO D: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

**Estudio 5707: "Características clínicas y epidemiológicas de la coinfección VHC-VIH en la población española (2010)"**

ID CENTRO: (1)

NOMBRE CENTRO: (2)

**CÓDIGO PACIENTE:** (3)

(1)	<b>Código del hospital:</b> Cada hospital participante tiene asignado un código, enviado al coordinador del estudio en cada centro
(2)	<b>Nombre del centro:</b> Denominación del hospital o centro sanitario en el que se han recogido los datos
(3)	<b>Código de paciente:</b> Corresponden, en este orden, a la primera letra de su nombre, primer apellido y segundo apellido. Si el paciente solo tuviera un apellido, se debe colocar un guión en el segundo dígito. Por ejemplo: Angel García García: AGG John Smith: J-S

**HJ1. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS GENERALES DEL PACIENTE: Datos sociodemográficos**

- Fecha nacimiento:  formato-(dd/mm/aaaa)
- Fecha de recogida de datos:  formato-(dd/mm/aaaa)
- Sexo:  Número de hijos:
- Nivel escolar(4):
- Estado Civil(5):  Trabajo(6):

**HJ1. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS GENERALES DEL PACIENTE: Relacionados con la pareja**

- Pareja estable:
- Año de inicio de la relación estable:  formato-(aaaa, ejemplo: 2009)
- ¿Infección VIH? (7):
- ¿Presenta algún factor de riesgo principal para la transmisión de la infección, aparte de las relaciones sexuales?:
- ¿Cuales?(8):
- Otros (especifique):
- ¿Infección VHC?:
- ¿Presenta algún factor de riesgo principal para la transmisión de la infección, aparte de las relaciones sexuales?:
- ¿Cuáles?(9):
- Otros (especifique):

---

**ANEXOS**

---

(4)	<b>Nivel escolar:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- No estudios: No haber obtenido graduado escolar o haber finalizado la enseñanza básica obligatoria (8º EGB/4º ESO)</li><li>- Estudios primarios: Tener realizada la enseñanza básica obligatoria (8º EGB/4º ESO)</li><li>- Estudios secundarios: Tener realizado hasta bachiller/Formación Profesional o equivalente</li><li>- Estudios superiores: Diplomados o licenciados</li></ul>
(5)	<b>Estado Civil:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Casado/a</li><li>- Soltero/a</li><li>- Viudo/a</li><li>- Divorciado/a</li></ul>
(6)	<b>Trabajo:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Activo</li><li>- En paro</li><li>- Pensionista</li><li>- Estudiante</li><li>- Ama de casa</li></ul>
(7)	<b>Infección VIH:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Si</li><li>- No</li><li>- Desconocido o no realizado</li></ul>
(8)	<b>Factor de riesgo para el VIH:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- ADVP</li><li>- Hemoderivados</li><li>- Transmisión vertical</li><li>- Exposición ocupacional</li><li>- Desconocido</li><li>- Otros</li></ul>
(9)	<b>Factor de riesgo para el VHC:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- ADVP</li><li>- Hemoderivados</li><li>- Transmisión vertical</li><li>- Exposición ocupacional</li><li>- Desconocido</li><li>- Otros</li></ul>



**HJ1. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS GENERALES DEL PACIENTE: Datos clínicos del paciente en la última visita**

- Peso:  formato-(Kg, ejemplo: 78)
- Consumo de tabaco (10):
- ¿Alguna vez ha sido ADVP?:
- Año de inicio:  formato-(aaaa, ejemplo: 2009)
- Consumo de alcohol (11):
- Consumo actual de otras drogas:
- ¿Cuales? (12):
  - Heroína     Cocaína     Cannabis
  - Drogas de síntesis     Metadona     Otras
- Otras (especifique):

(10)	<b>Consumo de tabaco:</b> - Si actualmente - Exfumador de menos de un año de abstinencia - Exfumador de más de un año de abstinencia - Nunca - No se especifica/Desconocido
(11)	<b>Consumo de alcohol:</b> - Nunca - Dejo de beber hace más de 6 meses - Continua bebiendo (últimos seis meses) - No sabe/No contesta
(12)	<b>Drogas:</b> Puede ser respuesta múltiple

---

**ANEXOS**

---

**1. HJ1. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS GENERALES DEL PACIENTE: Datos analíticos del paciente en la última visita**

Fecha: formato-(dd/mm/aaaa)

Hemoglobina		Albúmina	
Leucocitos		Actividad de Protombina	
Neutrófilos		Colesterol total	
Plaquetas		Triglicéridos	
GGT		GOT	
FA		GPT	
Bilirrubina Total		Creatinina	
		INR	

TRANSAMINASAS	Fecha	GOT	GPT
		Valor	Valor
Primera determinación (12 ± 2 meses):			
Segunda determinación (6 ± 2 meses):			
Tercera determinación (Últimos 3 meses):			

**2. HJ2. DATOS DE LA INFECCIÓN POR VIH DEL PACIENTE: Datos de la infección por VIH**

- Año de inicio de seguimiento:  formato-(dd-mm-aa)
- Año del diagnóstico (serología):  formato-(dd-mm-aa)
- Factores de riesgo para la transmisión del VIH:
- Estadío VIH :

**Situación inmunológica y virológica de la última visita <sup>?</sup>**

	Fecha	Resultado
CD4	<input type="text"/>	<input type="text"/> cel/mm <sup>3</sup>
Viremia VIH	<input type="text"/>	Límite inferior de detección <input type="text"/> Copias/ml

- ¿Ha realizado tratamiento antirretroviral en algún momento?
- Año de inicio del primer TARV:  formato-(aaaa, ejemplo: 2009)

**FARMACOS QUE HA TOMADO**

<u>Análogos</u>	<u>No Análogos</u>	<u>Inhibidores de proteasa</u>	<u>Inhibidores integrasa</u>	<u>Inhibidores de entrada</u>
AZT <input type="checkbox"/>	EFV <input type="checkbox"/>	RTV (dosis completa) <input type="checkbox"/>	RAL <input type="checkbox"/>	T20 <input type="checkbox"/>
ddI <input type="checkbox"/>	NVP <input type="checkbox"/>	RTV (booster) <input type="checkbox"/>		MRV <input type="checkbox"/>
ddC <input type="checkbox"/>	ETV <input type="checkbox"/>	IDV <input type="checkbox"/>		
3TC <input type="checkbox"/>		SQV <input type="checkbox"/>		
d4T <input type="checkbox"/>		NFV <input type="checkbox"/>		
FTC <input type="checkbox"/>		AMP <input type="checkbox"/>		
ABC <input type="checkbox"/>		f-AMP <input type="checkbox"/>		
TDF <input type="checkbox"/>		LPV/r <input type="checkbox"/>		
		ATV <input type="checkbox"/>		
		TPV <input type="checkbox"/>		
		DRV <input type="checkbox"/>		

## ANEXOS

- Otros fármacos ARV que ha tomado:
- ¿Ha precisado en alguna ocasión realizar un cambio de tratamiento por hepatotoxicidad?:
- Especifique pauta de TARV asociado a la hepatotoxicidad:
- TARV actual:
- Fecha de comienzo:  formato-(dd/mm/aaaa)

### FARMACOS QUE TOMA

<u>Análogos</u>	<u>No Análogos</u>	<u>Inhibidores de proteasa</u>	<u>Inhibidores integrasa</u>	<u>Inhibidores de entrada</u>
AZI <input type="checkbox"/>	EFV <input type="checkbox"/>	RTV (dosis completa) <input type="checkbox"/>	RAL <input type="checkbox"/>	T20 <input type="checkbox"/>
ddI <input type="checkbox"/>	NVP <input type="checkbox"/>	RTV (booster) <input type="checkbox"/>		MRV <input type="checkbox"/>
ddC <input type="checkbox"/>	ETV <input type="checkbox"/>	IDV <input type="checkbox"/>		
3TC <input type="checkbox"/>		SQV <input type="checkbox"/>		
d4T <input type="checkbox"/>		NFV <input type="checkbox"/>		
FTC <input type="checkbox"/>		AMP <input type="checkbox"/>		
ABC <input type="checkbox"/>		f-AMP <input type="checkbox"/>		
TDF <input type="checkbox"/>		LPV/r <input type="checkbox"/>		
		ATV <input type="checkbox"/>		
		TPV <input type="checkbox"/>		
		DRV <input type="checkbox"/>		

3. HJ3. DATOS VIRUS DE LA HEPATITIS DEL PACIENTE: Datos

HJ3. DATOS DE LA HEPATITIS: Último estudio SEROLÓGICO ?

	Valor	Año
Ac AntiVHC (anticuerpo)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AgHBs (antígeno)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AcHBc (anticuerpo)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AcHBs (anticuerpo)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AgHBe (antígeno)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AcHBe (anticuerpo)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AcVHD IgM (anticuerpo)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AcVHD IgG (anticuerpo)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AgVHD (antígeno)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
IgGVHA	<input type="text"/>	<input type="text"/>

- VHA  Año:
- ¿Se ha hecho control post-vacunación?:
- ¿Se ha producido seroconversión?:
- VHB  Año:
- ¿Se ha hecho control post-vacunación?:
- ¿Se ha producido seroconversión?:

HJ3. DATOS DE LA HEPATITIS: Último estudio VIROLÓGICO ?

	Situación	Año	Valor	
PCR-VHC: CUALITATIVO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
GENOTIPO VHC	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Otros (especificar)
PCR-VHC CUANTITATIVA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Valor: <input type="text"/> Limite inferior <input type="text"/> UI/ml de detección <input type="text"/>
DNA-VHB (CUANTITATIVO)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Valor: <input type="text"/> Limite inferior <input type="text"/> UI/ml de detección: <input type="text"/>

4. HJ4. DATOS DE LA HEPATOPATIA

- ¿Presenta el paciente infección crónica por virus de hepatitis C?:
- Año de la infección por VHC:
- ¿Presenta el paciente infección crónica por virus de hepatitis B?:

HJ4. DATOS DE LA HEPATOPATÍA: Biopsia hepática y fibroscan

- ¿Se ha realizado fibroscan?:
- Fecha de última exploración:
- Valor:
- ¿Se ha realizado biopsia hepática?:
- Especifique causa:
- Otras (especifique):
- Fecha:
- Especifique causa:
- Otras (especifique):
- Resultado de la Biopsia:
- Grado de Actividad:
- Grado de fibrosis:
- Índice de Knodell: , , ,
- Otras escalas anatomopatológicas (especifique):

5. HJ4. DATOS DE LA HEPATOPATIA VHC: tratamiento, criterios y situación

- ¿Cumple criterios mínimos de tratamiento antiVHC?:
- Especifique causa:  PCR-VHC negativa  mayor de 60 años  
 cirrosis estadio B o C de Child
- ¿Cree que su paciente es el candidato adecuado al tratamiento?:
- Especifique causa:  Embarazo  Cirrosis descompensada  
 Alteraciones psiquiátricas graves  Enfermedad cardiovascular  
 Insuficiencia renal  Citopenias  Baja relación beneficio/riesgo  
 Presunción de intolerancia  Inadecuado control de la infección por VIH  
 Otras Otras (especifique):
- ¿Se le ha ofertado tratamiento antiVHC?:
- Especifique causa:  Insuficiente información sobre eficacia/seguridad  
 No se ha considerado aún el tratamiento

ANEXOS

Problemas de disponibilidad

Otras

Otras (especifique):

- ¿Se ha realizado o iniciado dicho tratamiento?:
- Especifique causa:
- Otros (especifique):
- ¿En cuantas ocasiones ha iniciado o realizado el tratamiento?:
- Fecha inicio de último tratamiento:  (dd/mm/aaaa)
- Fecha fin de último tratamiento:  (dd/mm/aaaa)
- Fármacos utilizados en el último tratamiento:
  - Interferón
  - Interferón pegilad
  - Ribavirina
- Duración prevista del último tratamiento:
- ¿El paciente precisó una reducción de dosis por efectos adversos?
- Motivo fin del tratamiento:
- Respuesta fin de tratamiento:
- Respuesta sostenida:



## 6. HJ5. DATOS DE CIRROSIS Y/O HEPATOCARCINOMA

- ¿Cumple criterios de Cirrosis?

**Criterios clínicos** 

- ¿Secundarios a hipertensión portal?

Datos por prueba de imagen  Datos endoscópicos

- Complicaciones clínicas

Encefalopatía hepática  Hemorragia digestiva

Peritonitis bacteriana espontánea  Descompensación hidrópica

- Alteración grave de la síntesis hepática

**Criterios por Fibroscan**

- Fibroscan >14 KPa

**Criterios Histológicos**

- Criterios histológicos

- ¿Ha sido diagnosticado por criterios de imagen o histológicos de hepatocarcinoma?

**7. HJ5. DATOS DE CIRROSIS Y/O HEPATOCARCINOMA : criterios de posible indicación de trasplante**

- Grado de child   - ¿El paciente presenta un buen control de la infección por VIH?
- ¿Tiene o ha tenido indicación de considerar trasplante hepático?   - Cirrosis hepática compensada (A de child)  Inadecuado control de la infección VIH - Recuentos de CD4<100  Criterios de SIDA - Contraindicaciones  Otras
- Otras (especifique):
- ¿Se ha incluido el paciente en lista de espera?
- ¿Se ha trasplantado?

---

**ANEXOS**

---

**ANEXO E: NORMAS PARA EL CÁLCULO DEL CONSUMO MEDIO DIARIO DE ALCOHOL**

Gramos alcohol= grados de alcohol x ml x 0,8/100.

<b>BEBIDA</b>	<b>EQUIVALENCIA</b>
Cerveza/Sidra	1 caña o 170 ml de cerveza = 6,8 g 1/3 de cerveza= 13,2 g 1 litro de cerveza= 40 g
Vino/Cava	1 copa/vaso pequeño (100 ml)= 10 g 1 vaso grande (200 ml)= 20 g 1 litro= 100 g
Licor afrutado	1 copa (45 ml)= 8,3 g
Cognac, Whisky	1 copa (45 ml)= 13,6 g 1 copa grande (70 ml)= 21,2 g

**ANEXO F: CLASIFICACION DE LA INFECCION POR EL VIH PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES**

CATEGORIAS SEGÚN LA CIFRA DE LINFOCITOS CD <sub>4</sub>	CATEGORIAS CLÍNICAS		
	A	B	C
> 500 células/μl (>29%)	A1	B1	C1
200-499 células/μl (14-28%)	A2	B2	C2
< 199 células/μl (<14%)	A3	B3	C3

**Categoría A:** Infección primaria, infección crónica asintomática, linfadenopatía generalizada persistente.

**Categoría B:** Pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no definatorias de SIDA, pero relacionadas con la infección por el VIH (p.ej.: angiomasosis bacilar, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal persistente o que responde mal al tratamiento, displasia cervical moderada o grave o carcinoma in situ, fiebre y diarrea de más de un mes de evolución, leucoplasia oral vellosa, herpes zóster, púrpura trombocitopénica idiopática, listeriosis, enfermedad inflamatoria pelvica, sobre todo si se complica con absceso tuboovárico, neuropatía periférica).

**Categoría C:** Enfermedades definatorias de SIDA. (Anexo G)

**ANEXO G: ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL CDC DE 1993**

<b>ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL CDC DE 1993</b>
Candidiasis esofágica
Carcinoma de cervix invasivo
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecci</i>
Cryptococcosis extrapulmonar
Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes de evolución
Toxoplasmosis en pacientes de más de un mes de edad
Retinitis por Citomegalovirus
Infección por Citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos, en pacientes de más de un mes de edad
Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> diferentes de <i>Salmonella Tiphy</i>
Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
Encefalopatía por el VIH
Sarcoma de Kaposi
Linfoma inmunoblástico o equivalente
Linfoma cerebral primario
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Tuberculosis pulmonar
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
Neumonías de repetición
Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
Infección por <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> o <i>Mycobacterium Kansasii</i> diseminada o extrapulmonar
Infección por virus del herpes simple que causa una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, en pacientes de más de un mes de edad
Isosporidiasis crónica ( más de un mes de duración)
Síndrome de emanciación debido al VIH (Wasting Syndrome)

---

**ANEXOS**

---

**ANEXO H: ESTADIO DE CHILD-PUGH PARA LA VALORACIÓN FUNCIONAL Y PRONÓSTICA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA**

<b>PARAMETROS CLINICOS Y BIOQUIMICOS</b>	<b>1 PUNTO</b>	<b>2 PUNTOS</b>	<b>3 PUNTOS</b>
Encefalopatía (grado)	No	1 o 2	3 o 4
Ascitis (exploración física)	Ausente	Ligera	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Actividad de protrombina (%)	>50	30-50	<30
<b>TOTAL PUNTOS</b>			
<b>Estadio A: Puntuación total de 5 a 6. Estadio B: Puntuación total de 7 a 9. Estadio C: Puntuación total de 10 a 15.</b>			

---

**ANEXOS**

---

**ANEXO I: SISTEMA METAVIR PARA LA CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD HISTOLÓGICA EN LA HEPATITIS CRÓNICA**

<b>METAVIR</b>	
<b>Grado de actividad inflamatoria</b>	<b>Grado de fibrosis</b>
A <sub>0</sub> = No inflamación	F <sub>0</sub> = No fibrosis
A <sub>1</sub> = Mínima actividad	F <sub>1</sub> = Fibrosis
A <sub>2</sub> = Moderada actividad	F <sub>2</sub> = Fibrosis incompleta de septos
A <sub>3</sub> = Grave actividad	F <sub>3</sub> = Fibrosis completa de septos
	F <sub>4</sub> = Cirrosis

**ANEXOS**

**ANEXO J: ÍNDICE DE KNODELL PARA LA CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD HISTOLÓGICA EN LA HEPATITIS CRÓNICA**

<b>ÍNDICE DE KNODELL</b>							
<b>Necrosis periportal</b>	<b>Puntos</b>	<b>Degeneración intralobulillar y necrosis focal</b>	<b>Puntos</b>	<b>Inflamación portal</b>	<b>Puntos</b>	<b>Fibrosis</b>	<b>Puntos</b>
No	0	No	0	No	0	No	0
Leve	1	Leve	1	Leve	1	Fibrosis portal	1
Moderada	3	Moderada	3	Moderada	3	Fibrosis sin puentes	3
Grave	4	Grave	4	Grave	4	Cirrosis	4
Moderada con necrosis en puentes	5						
Grave con necrosis en puentes	6						
Necrosis multilobulillar	10						
TOTAL	Máxima puntuación = 22						