

Coinfección con virus de hepatitis B o C en pacientes infectados por VIH

Georgina Segoviano-Mendoza^{1,2}
Darwin S Torres-Erazo³
Alejandro Tovar-Serrano²

¹ Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna, Universidad La Salle de México.

² Servicio de Medicina Interna.

³ Servicio de Infectología.

Centro Hospitalario Sanatorio Durango, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: las infecciones por virus de hepatitis B y C (VHB-VHC) en los individuos infectados con VIH pueden escapar al control inmunitario y generar enfermedad crónica algunas veces oculta.

Objetivo: conocer la existencia de coinfección del VIH con VHB o VHC en pacientes atendidos en un hospital privado de la Ciudad de México.

Material y método: estudio transversal realizado de octubre de 2009 a junio de 2012 que incluyó a todos los pacientes con VIH atendidos en el Servicio de Infectología del Centro Hospitalario Sanatorio Durango. Se les solicitó: transaminasas, serología para virus de hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC), cargas virales de hepatitis B, C y VIH y recuento de linfocitos CD4. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico SPSS 13.0.

Resultados: se incluyeron 41 pacientes, 90% ($n = 37$) eran hombres y 82% ($n = 34$) recibía tratamiento antirretroviral altamente activo al inicio de la evaluación; 32 acudieron a realizarse los estudios, 27 se realizaron estudio de carga viral de VHB, VHC y VIH y 29 serología de hepatitis viral; se encontró que todos tenían IgG contra VHA. Nueve pacientes mostraron anticuerpos contra antígeno de superficie (31%) y uno tuvo anticuerpos anti-VHC (3.4%). Las cargas virales mostraron sólo un paciente con viremia detectable de VHB y tres con carga viral detectable de VHC.

Conclusiones: los pacientes con VIH/SIDA, aun cuando están en tratamiento antirretroviral y tienen adecuado recuento de linfocitos CD4 y carga viral de VIH indetectable, pueden tener coinfección activa e incluso oculta por virus de hepatitis B, C o ambos, por lo que este estudio demuestra la importancia de vigilar esa coinfección.

Palabras clave: VIH, SIDA, hepatitis C, hepatitis B, coinfección.

Recibido: 22 de enero 2014

Aceptado: 16 de mayo 2014

Correspondencia: Dra. Georgina Eugenia Segoviano Mendoza
Durango 296
06700 México, DF
georginasegoviano_md@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Segoviano-Mendoza G, Torres-Erazo DS, Tovar-Serrano A. Coinfección con virus de hepatitis B o C en pacientes infectados por VIH. Med Int Méx 2014;30:365-372.

Coinfection with Virus of Hepatitis B or C in Patients Infected by HIV

ABSTRACT

Background: Hepatitis B and C virus (HBV/HCV) infection in HIV-infected individuals may escape at the immune control and generate chronic illness sometimes hidden.

Objective: To determine the existence of HIV co-infection with HBV or HCV, in patients treated at a private hospital in Mexico City.

Material and method: A cross-sectional study performed from October 2009 to June 2012 included all patients with HIV treated at infectology service of Sanatorium Durango Hospital Center, Mexico City. Were ordered: transaminases, serology for hepatitis A (HAV), HBV and HCV virus, viral loads of hepatitis B, C, HIV and CD4 count. The analysis was performed using SPSS 13.0.

Results: 41 patients were included, 90% ($n = 37$) were male and 82% ($n = 34$) were under HAART at the beginning of the evaluation; 32 attended the studies performed; 27 carried out HBV viral load, HCV and HIV, and 29 were submitted to viral hepatitis serology, finding that all had IgG against HAV. Nine patients showed antibodies against the surface antigen (31%) and one had anti-HCV antibodies (3.4%). Viral loads showed only one patient with detectable viremia of HBV and three with detectable viral load of HCV.

Conclusions: Patients living with HIV/AIDS, even though they are on antiretroviral treatment and adequate CD4 count and HIV viral load undetectable, may have active co-infection with HBV and even hidden and/or HCV, by emphasizing the importance of monitoring of that co-infection.

Key words: HIV, AIDS, hepatitis C, hepatitis B, co-infection.

ANTECEDENTES

Los avances en el tratamiento antirretroviral han llevado a una importante mejoría en la supervivencia de los pacientes infectados con VIH. Sin embargo, a pesar de esta notable disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad, la coinfección con otros microorganismos infec-

ciosos, particularmente virus que condicionan enfermedades crónicas, continúan amenazando la expectativa de vida de estos pacientes y representan un enorme reto para el médico que atiende a este grupo de personas.¹⁻³

Debido a la similitud entre los modos de transmisión de algunos virus, los individuos infectados

por VIH también pueden estar coinfectados con el virus de hepatitis B y, particularmente, con el de hepatitis C. La infección por VIH no tratada acelera sustancialmente la progresión de la enfermedad que ocasionan estos virus (particularmente cirrosis),⁴ pero las coinfecciones con virus de hepatitis no sólo contribuyen a la morbilidad, también son importantes causas de muerte temprana entre las cohortes de individuos infectados por VIH.¹⁻³

Las infecciones por virus de hepatitis B y C son generalmente asintomáticas y, debido a que los individuos infectados con VIH tienen una respuesta inmunitaria disminuida, estas infecciones pueden escapar al control inmunitario y generar enfermedad crónica que algunas veces está oculta, definida como viremia detectable con o sin evidencia serológica de infección y con o sin alteración de las transaminasas.

Por lo anterior, este trabajo tiene el objetivo de conocer la existencia de coinfección del VIH con virus de hepatitis B y C en pacientes atendidos en un hospital privado de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal efectuado de octubre de 2009 a junio de 2012 en el que se incluyeron pacientes trabajadores del Sistema de Transporte Colectivo-Metro de la Ciudad de México, que viven con VIH-SIDA y que son atendidos en el Servicio de Infectología del Centro Hospitalario Sanatorio Durango. La población de estudio incluyó a 41 pacientes, quienes fueron evaluados de manera ambulatoria en la consulta externa de infectología y en su mayoría recibían tratamiento antirretroviral.

Diseño del estudio

Todos los pacientes se evaluaron mediante estudios de laboratorio que incluyeron: transa-

minasas (ALT), serología para virus de hepatitis A (VHA), virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC), carga viral de hepatitis B (CV-VHB), carga viral de hepatitis C (CV-VHC), carga viral de VIH (CV-VIH) y recuento de linfocitos CD4. Todos los estudios descritos se solicitaron y realizaron en un mismo tiempo en cada paciente, una sola vez al año, independientemente del estado inmuno-virológico de la infección por VIH, de la existencia o no de factores de riesgo de infección por virus de hepatitis B o C y como parte de la evaluación rutinaria a la que deben someterse todos los pacientes que viven con VIH-SIDA.

Este estudio se realizó con la aprobación del comité de ética del hospital y fue presentado parcialmente en el XXXV Congreso Mexicano de Medicina Interna realizado del 31 de octubre al 3 de noviembre de 2012, en Guadalajara, Jalisco.

Evaluaciones de laboratorio

Todos los pacientes acudieron a un solo laboratorio local en la Ciudad de México, en donde se evaluaron las concentraciones plasmáticas de ARN de VHC, ADN de VHB y ARN de VIH, que fueron determinadas mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

En el caso del VIH, el límite de detectabilidad fue > 48 copias/mL, del virus de hepatitis B el límite de detectabilidad fue > 500 copias/mL y del de hepatitis C fue > 34 UI/mL. Los resultados se expresaron en copARN/mL y logaritmo en el caso del VIH, copADN/mL en el caso del VHB y en UI/mL en el caso de VHC.

Los recuentos de linfocitos CD4 se realizaron mediante citometría de flujo y se expresaron en células/mL. Las concentraciones séricas de transaminasas (ALT) se determinaron por técnica de fotometría automatizada y se expresaron en UI/mL. La serología frente a virus de hepatitis A,

B y C incluyó la determinación cualitativa mediante quimioluminiscencia de: IgM e IgG para VHA, HBsAg, anti-HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, IgM e IgG anti-HBcAg para VHB y anticuerpos anti-VHC.

Los costos de los estudios realizados fueron solventados por el Sistema de Transporte Colectivo y están incluidos como parte de los servicios de salud que benefician a los empleados y familiares del mismo.

Análisis estadístico

Los resultados del estudio (en su mayor parte porcentuales) se expresaron con el programa estadístico SPSS 13.0.

RESULTADOS

De los 41 pacientes incluidos en el estudio, 90% (*n* = 37) eran hombres y 82% (*n* = 34) estaban recibiendo tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) al inicio de la evaluación.

Las características clínicas de los pacientes, los posibles factores de riesgo de hepatitis viral y los resultados de ALT, carga viral de VIH y promedio de linfocitos CD4 al momento del estudio se detallan en el Cuadro 1.

De los pacientes incluidos, sólo 32 (78%) acudieron a realizarse los estudios de laboratorio. De esos 32 pacientes, 29 se realizaron serología de hepatitis viral y sólo en 27 se determinaron las tres cargas virales (VIH, VHB y VHC) en un mismo tiempo. El flujograma de evaluación se muestra en la Figura 1.

De los pacientes en los que se realizó el panel de hepatitis viral (serología) se evidenció que todos tenían IgG contra el virus de hepatitis A. Nueve pacientes (31%) mostraron anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBsAg)

Cuadro 1. Características de los pacientes y de los resultados de la evaluación

Resultado	n (%)
Núm. total de pacientes	41 (100)
Hombres	37 (90)
Residencia en el Distrito Federal	41 (100)
Pacientes con riesgo no sexual de infección por virus de hepatitis B o C	
Antecedente transfusional	3
Antecedente de uso de drogas IV	2
Núm. de pacientes que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo	34 (82)
Núm. de pacientes evaluados en el laboratorio	32 (78)
Serología para virus de hepatitis A, B y C	29
Carga viral de virus de hepatitis A, B y C	27
ALT (media)	40.2 UI/mL
Recuento de linfocitos CD4	476.5 cél/mcL
Porcentaje de pacientes con carga viral indetectable de VIH	92

y sólo uno de ellos tuvo anticuerpos anti-VHC (3.4%).

Los resultados de las cargas virales mostraron que tan sólo un paciente tenía viremia detectable de VHB y tres pacientes tenían carga viral detectable de VHC.

La correlación existente entre los resultados de la serología y las cargas virales de hepatitis B y C en los pacientes infectados por VIH se muestra en el Cuadro 2.

Ningún individuo tuvo antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) como marcador de enfermedad crónica y el antígeno “e” (HBeAg) fue negativo en todos los casos. Sólo en nueve pacientes hubo anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBsAg) y sólo cuatro pacientes tuvieron anticuerpos contra el antígeno core (anti-HBcAg) como marcador de exposición previa.

El único paciente que tuvo viremia detectable de VHB estaba recibiendo tratamiento

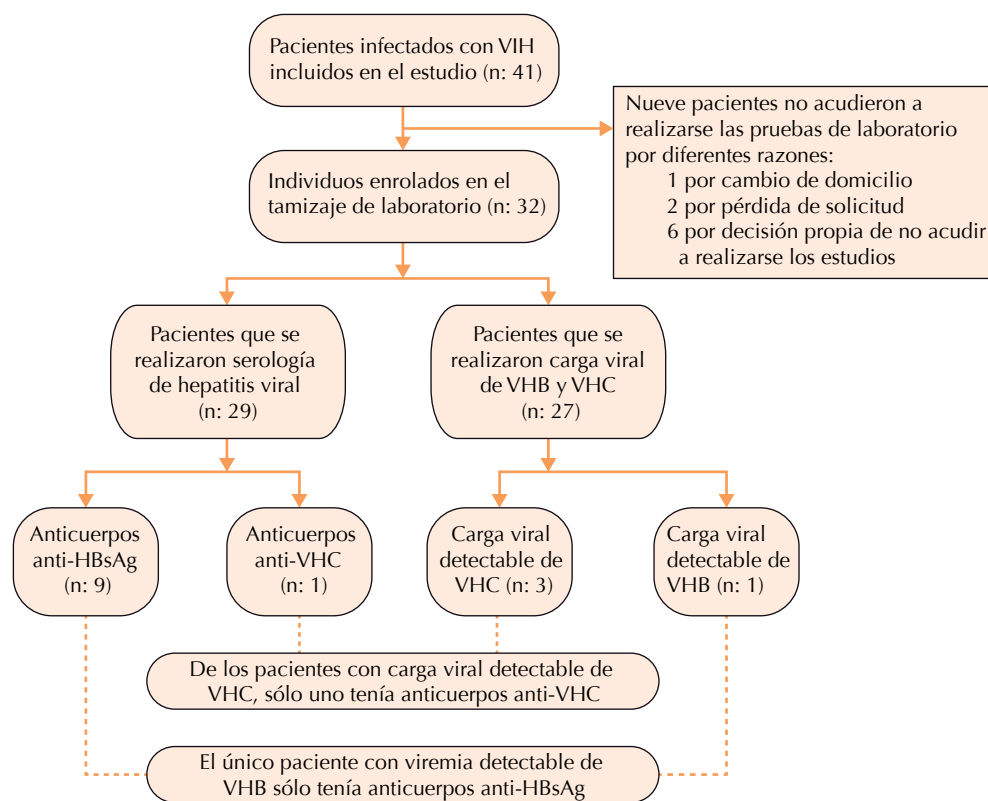


Figura 1. Flujograma de evaluación y correlación de los resultados de la carga viral y serología.

antirretroviral con tenofovir, emtricitabina y atazanavir-ritonavir (TDF+FTC+ATV/r), por lo que en el seguimiento se le agregó entecavir 1 mg al día, con lo que se alcanzó la indetectabilidad de la carga viral de hepatitis B y se ha mantenido estable hasta este momento.

Los pacientes que mostraron viremia detectable de VIH recibían tratamiento antirretroviral al momento de la realización de los estudios. El primero (CVA) tenía datos de insuficiencia virológica por resistencia al tercer componente, que se alivió secuenciando el mismo a un esquema basado en IP, pero manteniendo el mismo eje de tratamiento (*back-bone*) con tenofovir-emtricitabina (TDF+FTC) y el segundo paciente (MVA) tuvo viremia detectable que correspondió a un

blip (episodios intermitentes de viremia detectable) que desapareció en el control subsecuente tres meses después.

El único paciente (ROL) que mostraba anticuerpos contra el virus de hepatitis C, carga viral detectable de VHC y carga viral detectable de VIH, no recibía tratamiento antirretroviral al momento del estudio (debido a que se negó a recibirlo al momento del diagnóstico) y falleció por una infección oportunista de las vías respiratorias en las semanas subsecuentes.

Los otros dos pacientes que mostraron viremia detectable para VHC tenían genotipo 1 del VHC y fueron aptos para recibir tratamiento estándar con interferón pegilado más ribavirina, por lo

Cuadro 2. Resumen de los resultados de serología y carga viral de hepatitis B y C

Identificación*	HBsAg	Anti-HBsAg	HBeAg	Anti-HBeAg	Anti-HBcAg	Anti-VHC	Carga viral de VHB	Carga viral de VHC	Carga viral de VIH
ASH	-	+	-	-	-	-	+	-	-
BAS	-	+	-	-	+	-	-	-	-
CCM	-	+	-	-	-	-	-	-	-
CVA	-	+	-	-	+	-	-	-	+
MVA [#]	-	+	-	-	+	-	-	-	+
OTJ	-	+	-	-	+	-	-	-	-
ROL ^{&}	-	-	-	-	-	+	-	+	+
SCR	-	+	-	+	-	-	-	-	-
SGI	-	+	-	+	-	-	-	-	-
SRM	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TM	-	+	-	-	-	-	-	-	-
VVR	-	-	-	-	-	-	-	+	-

* La identificación de los pacientes corresponde a las letras de inicio de sus apellidos y nombre.

El símbolo (+) representa el resultado reactivo para la serología y detectable para las cargas virales y el símbolo (-) representa un resultado no reactivo e indetectable para la serología y la carga viral, respectivamente.

[#] La viremia detectable de CVA y MVA correspondió a falla virológica y a un episodio intermitente de viremia detectable (*blip*), respectivamente.

[&] Este paciente corresponde a un diagnóstico reciente y no estaba recibiendo tratamiento antirretroviral altamente activo al momento de la realización de los estudios.

que se les ofreció esta alternativa terapéutica, pero uno de ellos (SRM) abandonó el tratamiento a las cinco semanas de haberlo iniciado debido a intolerancia a los eventos adversos asociados con el interferón y el segundo (VVR) se negó a recibirlo. Ambos pacientes están en seguimiento y vigilancia por los servicios de Infectología y Gastroenterología.

DISCUSIÓN

En la actualidad no hay duda de que la coinfección del virus de la inmunodeficiencia humana con virus de hepatitis B, C o ambos representa una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes que viven con VIH debido a que su intrincada coexistencia favorece la progresión de la enfermedad producida por cada uno de estos virus y precipita complicaciones graves que llevan a muerte temprana en estos pacientes, a pesar de que hoy día se dispone de tratamientos eficaces para controlar la infección por VIH y para tratar la hepatitis B y C.⁵

Aunque la prevalencia de la hepatitis B en México es baja en la población general,⁶ la prevalencia de la coinfección en personas que viven con VIH podría alcanzar tasas mucho más altas, como lo han descrito otros reportes en diferentes partes del mundo⁵ e incluso estar oculta en esta población de pacientes, lo que contribuye al subdiagnóstico de la misma.⁷

Como lo recomiendan los lineamientos nacionales e internacionales de tratamiento de las personas que viven con VIH⁸⁻¹⁰ y debido a que estas infecciones comparten vías de transmisión, es importante considerarlas no sólo en la evaluación rutinaria inicial de todas las personas con diagnóstico de infección por VIH, sino también en el seguimiento clínico subsecuente de estos pacientes porque aunque estén recibiendo tratamiento antirretroviral altamente activo y se encuentren inmuno-virológicamente bien controlados de la infección por VIH, pueden tener una infección crónica activa (algunas veces oculta) por virus de hepatitis B, como se eviden-

ció en este trabajo con el único paciente que, lejos de mostrar evidencia clínica o serológica de infección crónica por virus de hepatitis B, sólo expresaba el anticuerpo contra el antígeno de superficie que traduce inmunidad previa por vacunación.

Asimismo, este trabajo también puso de manifiesto el escaso número de personas con inmunidad por vacunación frente al VHB, lo que se traduce en una necesidad imperativa y de alto interés epidemiológico en el tratamiento integral de estos pacientes porque se ha demostrado que la vacuna de hepatitis B tiene un efecto históricamente significativo en la prevención de la infección-enfermedad producida por virus de hepatitis B y, sin duda, representa una invitación a aplicarla como excelente herramienta de prevención, no sólo en este grupo de pacientes, sino en la población general.¹¹

En este trabajo también se documentó la existencia de coinfección con VHC en pacientes que no mostraban anticuerpos frente al virus de hepatitis C, pero cuyo estudio de reacción en cadena de la polimerasa mostró viremia detectable. Ésta es una condición que también se ha documentado en otros reportes,^{12,13} particularmente en pacientes con recuentos celulares CD4 menores de 200 células/mL, lo que pone de manifiesto una vez más la necesidad de investigar esta coinfección en pacientes infectados con VIH, aun cuando no exista un factor de riesgo evidente o manifestaciones clínicas que lo sugieran y los anticuerpos anti-VHC sean negativos.

En México la hepatitis C representa 6% de las hepatitis virales reportadas en la población general,⁶ pero no existen datos concretos relacionados con la prevalencia de esta coinfección en pacientes que viven con VIH en México. No obstante, en términos generales y de acuerdo con reportes en otras partes del mundo, se estima que alrededor de 25% de los pacientes

infectados por VIH tienen también una infección por VHC.¹⁴

Aunque se ha reportado que más de 80% de los pacientes infectados por VIH con anticuerpos anti-VHC también tienen ARN del virus de hepatitis C detectable en suero,¹⁵ ésta puede ser una situación que no siempre se cumple. En nuestro trabajo, dos de los pacientes que mostraron viremia detectable de VHC no tenían anticuerpos anti-VHC, lo que puede ser una situación clínica a considerarse con frecuencia en esta población de pacientes, porque también se ha reportado que en este grupo de personas infectadas por VIH desciende el título de los anticuerpos anti-VHC, que puede resultar en falsos negativos de las pruebas serológicas. No obstante, esto es más frecuente en pacientes que tienen recuentos celulares CD4 menores de 200 células/mL y casi siempre se acompañan de elevación de transaminasas.¹²

CONCLUSIÓN

La coinfección por virus de las hepatitis en pacientes infectados por VIH ha tomado trascendencia no sólo por las características propias de estas infecciones que favorecen la progresión más rápida de la enfermedad que provocan, sino también porque el advenimiento del tratamiento antirretroviral ha contribuido a mejorar la supervivencia de estos pacientes y a evidenciar mayores desafíos con comorbilidades infecciosas y no infecciosas a las que se enfrentan estos pacientes.

Aunque este trabajo tiene limitaciones relacionadas con el tamaño de la muestra y la posibilidad de realizar un análisis estadístico, los resultados permiten hacer conclusiones clínicas que pueden ser útiles en el trabajo asistencial de pacientes infectados por VIH por la evidencia de que la coinfección VIH-hepatitis virales por virus de hepatitis B y C es una situación fre-

cuenta, a veces olvidada, que debe ser vigilada de manera cercana, independientemente del estado inmuno-virológico y del tratamiento antirretroviral que están recibiendo los pacientes. Asimismo, este trabajo también permitió conocer la necesidad de determinar el estado inmuno-lógico de los pacientes frente al VHB y, en caso necesario, vacunarlos.

Conflictos de interés

Georgina Segoviano y Alejandro Tovar Serrano declaran no tener ningún conflicto de interés con la realización de este trabajo. Darwin Torres es asesor científico de la división de Virología en Bristol Myers Squibb de México. Este trabajo no recibió ningún financiamiento de la industria farmacéutica ni estuvo patrocinado o condicionado por ninguna institución u organización pública o privada.

REFERENCIAS

1. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, et al. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med* 2006;145:397-406.
2. Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005;34:121-130.
3. Krentz HB, Kliwer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med* 2005;6:99-106.
4. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, et al. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infectious Dis* 2000;30(Suppl.1):S77-84.
5. Soriano V, Martín-Carbonero L, Vispo E, et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2011;29:691-701.
6. Panduro A, Escobedo-Melendez G, Fierro Nora, et al. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública Méx* 2011;53:S37-S45.
7. Di Lello FA, Macías J, Cifuentes C, et al. Low prevalence of occult HBV infection among HIV-infected patients in southern Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:312-314.
8. Centro Nacional para la Prevención y el control del VIH/SIDA (CENSIDA). Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH. Quinta edición. México 2012. http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/atencion/GUIA_ARV_2012.pdf
9. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral guidelines agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adultandadolescentGL.pdf>
10. European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 6.1-November 2012. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>
11. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: A historical overview. *Vaccine* 2008;26:6266-6273.
12. Laguno M, Sánchez-Tapia JM, Murillas J, et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes con y sin infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:32-40.
13. Rodríguez-Mendez ML, González-Quintela A, Aguilera A, et al. Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. *Hepatogastroenterol* 2003;50:2093-2097.
14. Rockstroh J, Mocroft A, Soriano V, Tural C, et al. Influence of hepatitis C on HIV disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992-1002.
15. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of HCV in HIV-infected patients with HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis* 2008;198:1337-1344.