

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**FACTORES ASOCIADOS Y PREDICTORES DE DAÑO HEPÁTICO EN  
PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA Y VIRUS DE LA HEPATITIS C**

TESIS QUE PRESENTA  
**DRA. BERTHA INES SALDIVAR CORNEJO**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA

**ASESORES**

DRA. LETICIA M. PÉREZ SALEME  
DR. OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DOCTORA  
LEONOR A. BARILE FABRIS  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE  
EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR  
JOSE HALABE CHEREM  
TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA  
LETICIA PEREZ SALEME  
ASESOR DISCIPLINAR  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR  
OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ  
ASESOR METODOLOGICO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

## INDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>11</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>11</b>
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS .....</b>	<b>11</b>
<b>MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>12</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>28</b>

## **Factores Asociados y Predictores De Daño Hepático En Pacientes Coinfectados Por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y Virus de la Hepatitis C**

**Investigador Principal:** Dra. Leticia Magdalena Pérez Saleme, Médico adscrito al servicio de Infectología, Hospital de Especialidades CMNSXXI, IMSS, Tel. 5627 69 00, Ext. 21547 , Fax: 5578-9521, correo electrónico: lepesa@prodigy.net.mx

**Investigador Asociado:** Dr. Oscar Orihuela Rodríguez, Médico adscrito al servicio de Cardiología, Hospital de Especialidades CMNSXXI, IMSS, Tel. 5627 69 00, Ext. 21484. Correo electrónico: orihuelao@yahoo.com.mx

**Proyecto de Tesis para Obtener el Grado de Medicina Interna que presenta:** Dra. Bertha Inés Saldívar Cornejo, Médico becario, residente de cuarto grado en Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMNSXXI, IMSS, Tel. 5627 69 00, Ext. 21544 Correo electrónico: ines\_saldivar@yahoo.com.mx

**Resumen:** Factores asociados y predictores de daño hepático en pacientes coinfectados por virus de inmunodeficiencia humana y virus de hepatitis C. *Antecedentes:* Tanto la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) como el Virus de la Hepatitis C (VHC) representan pandemias de suma relevancia desde el punto de vista de salud pública y atención médica. De acuerdo a las últimas estadísticas por UNUSIDA se estima que existen 40 millones de personas infectadas por el VIH a nivel mundial. Y dado que ambas infecciones comparten varios mecanismos de transmisión, se estima que la prevalencia de coinfección VIH / VHC oscila entre un 7 y 57%. Esta diferencia importante en las cifras reportadas en diferentes poblaciones está fuertemente relacionada al inóculo y la exposición repetida probablemente a diversas cepas en el caso de exposición múltiple a sangre contaminada, como en el caso de los politransfundidos o pacientes drogadictos endovenosos que comparten jeringas. La evolución de la hepatitis C en el paciente coinfectado por el VIH presenta una progresión de la fibrosis hepática con la traducción clínica a cirrosis mucho más acelerada que en el paciente mono infectado por el VHC. Así mismo, existe un mayor riesgo de cronicidad, menor tasa de seroconversión espontánea y niveles más elevados de RNA-VHC. Esto probablemente debido a la interacción entre las dos infecciones y las alteraciones inmunológicas inducidas por el VIH. En nuestro país poco se ha estudiado la población coinfectada, la cual presenta cambios significativos con la población anglosajona o europea, donde en general, los pacientes acuden a los servicios de salud, en etapas muy iniciales de la infección por el VIH, siendo la situación contraria en la República Mexicana donde el 70% de los pacientes acuden a los servicios de salud por manifestaciones de infecciones oportunistas o neoplasias asociadas al VIH, lo que representa una etapa muy avanzada de la enfermedad. Por ello, es prioritario conocer en este grupo de pacientes identificar los factores asociados a daño hepático y el grado del mismo, lo cual nos permitirá proporcionar un pronóstico y la necesidad de tratamiento de la hepatitis C en presencia del VIH. *Objetivo.* Conocer las características clínicas, de laboratorio y gabinete, en la población coinfectada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y Virus de la Hepatitis C en la población de pacientes VIH+ que acuden a la consulta externa del servicio de Infectología del Hospital de Especialidades CMN SXXI. *Material y Métodos:* Se realizó un estudio transversal mediante la revisión de expedientes clínicos y llenado de una cédula de recolección de datos para la conformación de la base de datos (ANEXO 1) de todos los pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de infectología del Hospital de Especialidades CMNSXXI infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y el Virus de la Hepatitis C, durante los meses de abril a julio de 2006. *Análisis estadístico:* Se calculó estadística descriptiva para variables demográficas, incluyendo media y desviación estándar para variables cuantitativas, así como porcentajes para variables nominales, se calculo coeficiente de correlación Phi y se considero bueno si es mayor de 0.25, con un valor de  $p < 0.05$ , se realizó con el programa estadístico SPSS ver 11.5.

Resultados: El sexo masculino predominó en un 93% (72% hemofílicos), la media de edad 35 años, el 28% de la población coinfectada mostró indicios de triple infección (VIH/VHC,VHB), la media de los recuentos de CD4 se encontraron en 340 cels/mm<sup>3</sup>, el 72% de la población coinfectada tuvo cargas virales del VIH indetectables y el 57% cargas virales del VHC > 750 000 UI/mL, predominando el genotipo 1 del VHC (57%), el 21% de la población con grados de fibrosis significativa evaluados mediante marcadores bioquímicos no invasivos de fibrosis todos estos casos en relación a carga viral de hepatitis C elevada y el 66% de los mismos con el consumo de alcohol > 50 g/ y un tiempo de exposición al VHC mayor de 20 años, clínicamente con clases B y C de Child-Pugh y radiológicamente con la presencia de hipertensión portal.

Conclusiones: Los factores de riesgo encontrados en relación a los casos de fibrosis avanzada fueron los niveles elevados de la carga viral por VHC y el consumo de alcohol en algún momento de la vida en presencia de hepatopatía, no existió asociación con edad, sexo, recuento de células CD4, carga viral del VIH o uso de terapia antirretroviral relacionada con hepatotoxicidad, datos que deberán tomarse con reserva por el tamaño de la muestra y el tipo de análisis aplicado, sin poder descartarse que el daño del sistema inmunológico en los pacientes coinfectados por VIH/VHC este relacionado con los casos más severos de fibrosis y daño hepático.

## Introducción.

La enfermedad hepática crónica producida por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye en la actualidad una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo occidental, donde la incidencia de las infecciones oportunistas clásicas ha disminuido drásticamente como consecuencia del denominado tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA). Esta mejora en la supervivencia ha supuesto, sin embargo, que adquieran protagonismo otros procesos que hasta hace muy poco sólo tenían trascendencia clínica en estos pacientes. Una de estas entidades es precisamente la hepatitis crónica vírica, considerada poco relevante hasta fechas recientes, en que una proporción significativa de individuos portadores de VIH vive el tiempo suficiente como para desarrollar una enfermedad hepática terminal.

La coinfección entre el virus de Inmunodeficiencia humana (VIH) y la infección por el virus de hepatitis C (VHC) se reconoce como un problema creciente a nivel mundial reportándose tasas de infección mayores que en la población general, explicándose este hecho por compartir ambos virus fuentes comunes de transmisión como lo es la transmisión parenteral, ocurriendo en aproximadamente el 60 al 90 % de los paciente VIH positivos que han sido expuestos a hemoderivados contaminados y usuarios de drogas intravenosas<sup>1</sup>, otras vías de transmisión es la perinatal y sexual<sup>2</sup> en hombres que tienen sexo con hombres sin uso de protección además de prácticas sexuales tales, como el sexo ano-oral y utilización de técnicas agresivas que conducen al daño o lesión de la mucosa rectal<sup>3</sup> las cuales se han asociado a infección aguda por el VHC<sup>4</sup> hasta en un 37%. Dichas prácticas también se han asociado a la transmisión concomitante de otras enfermedades de transmisión sexual en un 21%, predominantemente linfogranuloma venereo<sup>5</sup>. En todos éstos mecanismos de transmisión, el riesgo de adquirir la infección por el VHC se ve incrementado en población coinfectada por el VIH en comparación a población mono infectada unicamente con VHC

Si bien en la era previa al Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARAA) no se encontraban diferencias en las tasas de hospitalización y mortalidad entre los individuos VHC negativo y positivo; en la era post TARAA se puede apreciar claramente, que los pacientes seropositivos para el VHC tienen un riesgo tres veces mayor de morir, y 2.5 veces mayor de hospitalización en relación a los seronegativos.<sup>6</sup>

A este respecto, en un estudio recientemente publicado por Salmon-Ceron y cols. se analizan las causas de mortalidad en 185 hospitales de Francia ocurridas en el 2000, determinando que de 822 defunciones en pacientes infectados por VIH, el 29% mostraba coinfección con VHC, el 8% coinfección con VHB y el 4% por ambos virus VHC y VHB, siendo la causa mas frecuente de mortalidad la enfermedad hepática en el 31% de los casos y SIDA en el 29% entre los pacientes coinfectados por VIH/VHC.<sup>7</sup> Por otra parte Friis-Moller y cols. determinaron las principales causas de mortalidad en pacientes portadores de HIV ocurridas del año 2000 al 2004 en el Grupo de estudio DAD conformado por 11 cohortes existentes en Europa, Australia y Estados Unidos, encontrando la muerte relacionado con insuficiencia hepática en un 13.94% de los casos, siendo la hepatitis crónica viral la causa directa en un 7 al 12%, con una mayor incidencia en paciente con CD4 bajos (0.54% con CD4 menores a 50 cels/mm<sup>3</sup>, en relación al 0.1% con CD4 mayores de 200 cels.)<sup>8</sup>

La prevalencia de la infección por VHC en pacientes VIH es variable, dependiendo fundamentalmente del factor de riesgo presente para la adquisición de la infección. Esta aseveración se soporta con una gran evidencia bibliografica, de tal suerte que, en poblaciones de hemofílicos puede superar el 90%<sup>9</sup>, en usuarios de drogas intravenosas (UDIV) se sitúa en un 80%<sup>5</sup>,

en grupos mixtos homo y bisexuales entre 2.6 y 14%<sup>11,12</sup>. Se presume que ésta variación está fuertemente asociada al inóculo y la exposición repetida probablemente a diversas cepas en el caso de exposiciones múltiples a sangre contaminada. Globalmente la prevalencia de coinfección VIH/VHC oscila entre un 7 y 57 %.

En pacientes inmunocompetentes, el 80% de los individuos desarrollará viremia persistente, de ellos, un 20 y 30% evolucionará a cirrosis hepática en los siguientes 20 años de la adquisición de la infección por el VHC.

En coinfectados VIH/VHC se ha encontrado que la progresión a fibrosis y cirrosis hepática está en relación con la duración de la infección del VHC, edad al momento de adquirir la infección, sexo masculino, consumo de alcohol, número de CD4 y grado de necrosis.<sup>15</sup> Sin ser menos importante el papel que juegan tanto el estado inmunocompetente, el polimorfismo genético de cada individuo, en asociación, al grado de viremia, el genotipo del virus y la coexistencia de más de un virus hepático presentes en el sujeto, lo que determina la rápida y mayor progresión a enfermedad hepática terminal, en este tipo de pacientes. Por otro lado se ha documentado diferencias en la cinética viral en paciente coinfectadas, mostrando un menor porcentaje aclaración espontáneo del virus C, mismo que ocurre sólo entre un 5-10%, siendo aún, menos frecuente entre quienes tienen menores recuentos de CD4<sup>13,14</sup>.

Así mismo se ha encontrado una relación inversamente proporcional entre la progresión de la fibrosis hepática y el recuento de CD4<sup>16</sup>, así como mayor asociación del genotipo 1 a un grado más avanzado de fibrosis y muerte relacionada a enfermedad hepática<sup>17</sup>.

Dado que la inmunosupresión inducida por el VIH condiciona una progresión mayor a fibrosis y cirrosis en la hepatopatía viral, existe un mayor riesgo de cronicidad por los virus de hepatitis C, una menor tasa de seroconversión espontánea y niveles de RNA-VHC más elevados. Por ello, es prioritario específicamente en este grupo de pacientes establecer el pronóstico y la necesidad de tratamiento cuando se padece una hepatitis crónica viral por VHC en presencia del VIH, así como el tiempo más apropiado para iniciar el mismo.

El desarrollo de fibrosis hepática marca el comienzo de la vulnerabilidad del paciente coinfectado por VIH/VHC y predice la respuesta al tratamiento con peginterferon y ribavirina. La biopsia hepática sigue siendo el procedimiento diagnóstico de elección para evaluar la fibrosis hepática. No obstante, variaciones entre las muestras, experiencia del patólogo, rechazo del paciente y el error de muestra que infraestima la fibrosis hasta en un 20% de los casos a hecho que en los últimos años exista un creciente interés por el desarrollo de pruebas no invasivas predictoras de fibrosis hepática que sustituyan a la biopsia en la práctica clínica. En la actualidad como métodos no invasivos para estimar la fibrosis hepática se cuenta con índices bioquímicos y técnicas de imagen.

Los métodos bioquímicos de predicción de la fibrosis en la hepatitis crónica por VHC se pueden clasificar en cinco categorías:

a) Índices que utilizan parámetros bioquímicos o epidemiológicos no implicados en los fenómenos de fibrogenesis: El cociente aspartato aminotransferasa/ alanito aminotransferasa (AST/ALT)<sup>18</sup>, el índice de Forns, mediante la combinación de cuatro variables, edad, gamma glutamil transpeptidasa [GGT], plaquetas y colesterol, podría descartar la presencia de fibrosis significativa (F<sup>3</sup>2) con un 96% de seguridad cuando la puntuación es menor de 4,2<sup>19</sup>. El índice APRI: AST Platelet Ratio Index), de una forma muy sencilla puede predecir la ausencia de fibrosis significativa (F0-1: APRI <0,50) o presencia de fibrosis significativa (F<sup>3</sup>2: APRI >1,5) en pacientes con hepatitis crónica por virus C.<sup>20</sup> La determinación de las concentraciones de ciertos parámetros relacionados



indirectamente con la fibrogénesis como gamma-glutamyl transferasa, bilirrubina total, a2-macroglobulina, haptoglobina y apolipoproteína A1, permite calcular el índice FibroTest. Los datos iniciales demostraron que un índice entre 0-0,1 tenía un valor predictivo negativo (VPN) del 100% para un grado de fibrosis F<sup>3</sup>2, mientras un índice entre 0,6-1 tenía un valor predictivo positivo (VPP) superior al 90%, evitando el 46% de las biopsias hepáticas.<sup>21</sup>

b) Índices que incluyen parámetros relacionados con la progresión de la fibrosis. La resistencia a la insulina se ha asociado con la progresión de la fibrosis hepática y, junto a factores como son la edad, el consumo de alcohol, aspartato amino transferasa y colesterol, forma parte del índice de Sidney. En el estudio original, una puntuación inferior a 0,2 alcanzaba un VPN de fibrosis significativa del 93% . Sin embargo, este modelo al ser validado por otros autores sufre una importante caída en la capacidad diagnóstica, describiéndose un VPN de fibrosis significativa de tan sólo un 74%.<sup>22,23</sup>

c) Índices que utilizan marcadores biológicos de fibrogénesis en sangre periférica. Se han desarrollado distintos índices combinando varios marcadores directos de fibrosis: el European Liver Fibrosis (propéptido III del colágeno, TIMP-1 y ácido hialurónico),<sup>24</sup> el Fibrospect (alfa2 macroglobulina, TIMP-1 y ácido hialurónico)<sup>25</sup> o el Índice SHASTA (aspartato aminotransferasa, albúmina y ácido hialurónico) un predictor sérico de fibrosis hepático utilizado específicamente en pacientes coinfectados por VIH/VHC<sup>26</sup>. Sin embargo, al tratarse de marcadores no rutinarios, dificultan su validación en grandes cohortes así como su uso en la práctica clínica.

d) Índices basados en análisis genómico o proteómico . Huang et al han elaborado un índice con marcadores genéticos que predice la predisposición para el desarrollo de fibrosis avanzada (puentes de fibrosis y/o cirrosis) en pacientes caucásicos afectados de una hepatitis crónica C. Estos autores, usando plataformas de polimorfismos de nucleótido único (SNP), seleccionan 39 SNP y obtienen un modelo que con un área bajo la curva de 0,71 y un punto de corte de 0,25, presenta una sensibilidad y especificidad del 70 y 79%, respectivamente.<sup>27</sup>

Los métodos de imagen para estimar la extensión de la fibrosis hepática se describen a continuación:

a) Elastografía transitoria (FibroScan®, Echosens, París, Francia). Esta técnica se basa en la utilización de ultrasonidos (5 MHz) y ondas elásticas de baja frecuencia (50 Hz) y amplitud, y cuya velocidad de propagación se relaciona directamente con la elasticidad tisular : A mayor velocidad de propagación, menor elasticidad del tejido. El procedimiento estima la elasticidad de un volumen de un cilindro hepático de 1cm. de diámetro por 2 cm. de longitud (lo que supone una muestra de estudio 100 veces mayor que la obtenida mediante biopsia). El procedimiento es fácil de aplicar, reproducible y cómodo para el paciente. Sin embargo, tiene limitaciones: 1) en pacientes obesos el tejido adiposo atenúa de forma marcada tanto la onda de rozamiento como los ultrasonidos, 2) es una exploración operador-dependiente, 3) la velocidad detectada no es uniforme en todo el parénquima y puede poner de manifiesto una heterogeneidad en la distribución de la fibrosis o un defecto de la técnica 4) la discriminación entre F0-F1 y F2-F4 sigue siendo subóptima (entre 0,79 y 0,83) y similar a los resultados alcanzados con métodos bioquímicos simples como APRI.<sup>28,29,30</sup> Recientemente, Colletta et al han demostrado la superioridad del FibroScan frente al Fibrotest en la detección de progresión de fibrosis en pacientes con hepatitis crónica C y transaminasas normales, en los que la presencia de una carga viral elevada y/o consumo de alcohol en el pasado se definen como factores de riesgo.<sup>31</sup>

b) Resonancia magnética nuclear espectroscópica. La resonancia espectroscópica hepática usando <sup>31</sup>P permite detectar la concentración de metabolitos activos que se correlacionan con el estadio de fibrosis hepática. El cociente fosfomonoéster/fosfodiéster (FME/FDE) menor a 0,2 discrimina la fibrosis irrelevante mostrando una sensibilidad y especificidad en torno al 80% . No obstante, estos resultados sólo son válidos en pacientes con hepatitis crónica C y no han sido validados en estudios posteriores.<sup>32</sup>

c) Análisis óptico de imágenes de Tomografía Computarizada (TC) Se ha diseñado un software de visualización interpolada BN/PC que, aplicado a imágenes de TC de hígado, sin contraste, y mediante una escala monotónica que separa los cinco grados de fibrosis (de F0 a F4), dibuja un mapa de la distribución de la fibrosis a lo largo del hígado y calcula la media ponderada. Dicho método se ha validado en una cohorte de 90 pacientes con hepatitis crónica C; el área bajo la curva ROC para la exclusión de fibrosis significativa fue de 0,75 y de fibrosis avanzada (F3-F4) de 0,92, con un VPN de F0-F1 del 97,9% cuando la fibrosis media ponderada fue inferior a 2 y un VPP de fibrosis avanzada del 90% cuando la fibrosis media ponderada fue mayor de 3. Cuando este método valora la distribución de la fibrosis en el hígado se observa que en la mayoría de los casos no es homogénea.<sup>33,34</sup>

#### Índices bioquímicos combinados.

Es de destacar que todos estos métodos no invasivos estiman el grado de fibrosis hepática en un subgrupo de pacientes afectados de una hepatitis crónica C de una manera prácticamente superponible, alcanzando seguridades diagnósticas similares. Así, mientras la capacidad diagnóstica de fibrosis significativa oscila en torno al 80%, en más del 50% de los casos no se podrá estimar la fibrosis. Además, en los diferentes estudios de validación de estos métodos no invasivos se detecta una pérdida en la capacidad diagnóstica, comparada con la serie original.

No obstante, la combinación de varios de estos modelos no invasivos de predicción de fibrosis hepática podría mejorar la rentabilidad diagnóstica de los mismos por separado. Así, el uso conjunto de los índices APRI y Forns ha mostrado unos resultados excelentes en pacientes con genotipo 1; la capacidad de predecir fibrosis leve fue del 95,2% y de detectar fibrosis avanzada del 91,7%, evitando la realización de biopsia hepática en aproximadamente un sexto de los pacientes.<sup>35</sup>

Sebastiani et al., han elaborado tres algoritmos diagnósticos que combinan el índice de APRI y el Fibrotest, reduciendo la necesidad de biopsia hepática entre un 50 y un 70%. El primero identifica fibrosis hepática significativa con una seguridad diagnóstica de más del 94%; usa el APRI como test de cribado, seguido de Fibrotest en aquellos casos no identificados con APRI, restringiendo la biopsia a pacientes estimados como F0-1. El segundo, con algunas modificaciones, es aplicable a aquellos pacientes con hepatitis crónica C y transaminasas normales y el tercero, identifica cirrosis hepática con una seguridad del 95%. La utilización conjunta de Fibrotest y Fibroscan detecta el 84% de los casos de fibrosis significativa, el 95% de fibrosis intensa y el 94% de cirrosis. Así, Castéra et al. proponen un algoritmo diagnóstico basado en la combinación de Fibrotest-FibroScan que podría evitar el 77% de las biopsias hepáticas practicadas con intención de tratar.<sup>36,37</sup>

No menos importantes son los indicadores clínicos, que resultan útiles para determinar estadios intermedios o finales de la cirrosis, sin duda el más conocido y que representa un patrón de referencia es la clasificación modificada de Child-Pugh. Este sistema de puntuación es un método pronóstico de supervivencia en muchas enfermedades hepáticas y predice la probabilidad de complicaciones graves de la cirrosis, como las hemorragias por varices y la peritonitis bacteriana

espontánea. Otro marcador pronóstico es la puntuación de MELD (Model for End Stage Liver Disease), un modelo matemático de predicción de la supervivencia de una persona con enfermedad hepática basado en simples valores de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina). Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh, con puntuaciones que oscilan entre 6 a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico.<sup>38</sup>

### **Justificación.**

En nuestro país, no disponemos, hasta el momento, de estudios que permitan conocer la evolución de la hepatitis crónica C en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana. En este sentido, el presente estudio se realizó para conocer la prevalencia de coinfección VIH / VHC en nuestra población, evaluó la función hepática mediante pruebas no invasivas que proporcionan una estimación del daño hepático en éstos pacientes, estableciéndose aquellos factores asociados a una mayor severidad de la enfermedad hepática, con el fin de identificar a todos aquellos pacientes que pueden ser candidatos a tratamiento de la hepatitis crónica viral en presencia de VIH.

### **Planteamiento Del Problema.**

¿Cuáles son las características clínicas, de laboratorio y gabinete de los pacientes portadores de virus de inmunodeficiencia humana coinfectados por virus de hepatitis C?

### **Objetivo General.**

Conocer las características clínicas, de laboratorio y gabinete, en la población con coinfección del Virus de Inmunodeficiencia Humana y Hepatitis C que acuden a la consulta externa del servicio de Infectología del Hospital de Especialidades CMN SXXI.

### **Objetivos Específicos.**

1. Conocer el estadio clínico, inmunológico y virológico de la infección por el VIH en la población coinfectada
2. Determinar los eventos defintorios de SIDA en los pacientes coinfectados por el VIH/VHC en la consulta externa del Servicio de Infectología del HE CMN SXXI.
3. Determinar las características virológicas y el genotipo de VHC en la población coinfectada.
4. Determinar la frecuencia de hepatotoxicidad documentada en el expediente clínico de la población coinfectada
5. Determinar por métodos no invasivos el grado de fibrosis hepática presente, así como la presencia o ausencia de datos clínicos o paraclínicos sugestivos de cirrosis hepática.
6. Establecer la población coinfectada VHC/VIH susceptible de recibir tratamiento para la hepatitis C de acuerdo a los lineamiento internacionales.

## **Material y Métodos.**

Se realizó un estudio transversal de abril a junio de 2006, mediante la revisión de expedientes clínicos y llenado de la hoja de captación de datos para la conformación de la base de datos (Cedula), a un total de 14 pacientes de la consulta externa del servicio de infectología del HE CMN SXXI infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y el Virus de la Hepatitis C, a los que se les evaluó factores de riesgo para contraer la coinfección, el estado inmunológico actual de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el estado virológico con la determinación de la Carga viral (CV) del VHC, factores de riesgo asociados a mayor daño hepático en relación a la hepatotoxicidad por antirretrovirales, el abuso de alcohol, edad al contraer el VHC, recuentos de células CD4 nádir y actual, carga viral del VIH, así como el funcionamiento hepático actual evaluado por indicadores clínicos de cirrosis compensada o descompensada mediante la clasificación modificada de Child-Pugh y el marcador pronóstico de la puntuación MELD un modelo matemático de predicción de sobrevida de una persona con enfermedad hepática, así también se han determinado el grado de fibrosis significativa y no significativa por índices bioquímicos estimativos de la misma no implicados en los fenómenos de fibrogénesis como son el índice AST/ALT, cuantificación plaquetaria, Índice APRI simple cociente AST y plaquetas (APRI), Puntuación distintiva de cirrosis (CDS), Índice de relación entre edad y plaquetas (Índice AP), y el FIB-4 un marcador bioquímico recientemente desarrollado para excluir fibrosis significativa en pacientes coinfectados por VIH/VHC ( $[edad] * AST [U/L] / ((Plt [109/L]) (ALT/5))$ ), realizándose correlaciones entre índices bioquímicos y de imagen en relación a ultrasonografía doppler abdominal con identificación de presencia o ausencia de hipertensión portal, identificándose por último, a aquellos pacientes candidatos a tratamiento del VHC.

Análisis estadístico. Se calculó estadística descriptiva para variables demográficas, incluyendo media y desviación estándar para variables cuantitativas, así como porcentajes para variables nominales, se calculó coeficiente de correlación Phi y se consideró bueno si es mayor de 0.25, con un valor de  $p < 0.05$ , se realizó con el programa estadístico SPSS ver 11.5.

## Resultados

Se identificaron las características clínicas, bioquímicas y de gabinete en una población de 14 pacientes coinfectados por VIH/VHC del servicio de infectología del HECMNSXXI, analizándose los factores relacionados con el daño hepático y la presencia de fibrosis significativa y no significativa mediante índices bioquímicos de fibrosis, la mayoría eran hombres (93%), todos de origen mexicano, con una media de edad de 35 años (+/-10.6). Hemofílicos en un 79 %. El factor de riesgo relacionado para contraer la hepatitis crónica por VHC fue la recepción de hemoderivados en un 86 %, el uso de drogas intravenosas en un 7 % y técnicas sexuales agresivas en un 7 %. La edad al contraer la infección por VHC fue en el 79 % antes de los 20 años y el tiempo estimado de la infección por el VHC fue en 93 % mayor a 20 años. El abuso de alcohol en años previos mayor a 50 g/día observado en el 21 %. El genotipo 1 se mostró como el más frecuente en un 57 % y el genotipo 2 en el 14 %, siendo el 29% de la población sin genotipo identificado por carga viral indetectable en presencia de serología positiva, la mayoría 57% con carga viral del VHC mayores a 750 000 UI/mL, encontrándose que un 28.57% mostró indicios de una triple infección por el virus de la hepatitis B, de los cuales el 100% se encontraba en fase no replicativa de la hepatitis viral B por cargas virales debajo de 100 UI/mL, véase tabla 1 .

**Tabla 1: Características demográficas**

Características	Pacientes Coinfectados VIH/VHC
<b>Sexo</b>	
<b>Masculino</b>	13 (93%)
<b>Femenino</b>	1 (7%)
<b>Edad a la infección por VHC</b>	
< 20 años	11 (79)
> 20 años	3 (21%)
<b>Tiempo estimado de la infección por VHC</b>	
< 20 Años	1 (7%)
> 20 años	13 (93%)
<b>Factores de riesgo para la infección por VHC</b>	
<b>Receptor de Hemoderivados</b>	12 (86 %)
<b>Usuario de Drogas Intravenosas</b>	1 (7 %)
<b>Cirugías</b>	0
<b>Técnicas sexuales agresivas</b>	1 (7 %)
<b>Desconocido</b>	0
<b>Consumo de alcohol &gt; 50 g/día</b>	3 (21 %)
<b>Utilización de antiretrovirales hepatotóxicos</b>	11 (79 %)
<b>Genotipo de VHC, No. De pacientes</b>	
1	8 (57 %)
2	2 (14 %)
3	0
4	0
Indetectable	4 (29%)
<b>Carga viral del VHC</b>	
Indetectable < 600 UI/mL	4 (29%)
< 250 000 UI/mL	0
250 000-750 000 UI/mL	2 (14%)
> 750 000 UI mL	8 (57%)
<b>Portadores de VHB</b>	
Replicativa	0
No replicativa	4 (29%)

VHC = Virus de hepatitis C, VHB = Virus de hepatitis B, VIH = Virus de inmunodeficiencia humana.

**1. Estadio Clínico, inmunológico y virológico de la infección por el VIH en la población coinfectada.**

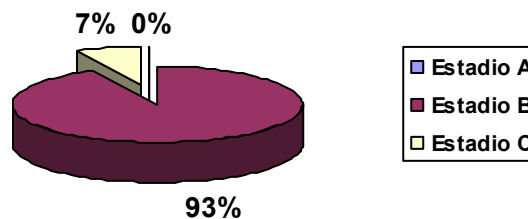
a. *Estadio Clínico.*

La mayoría de los casos se encontraron en el estadio B (estadio B3 64%; un 29% en B2) y en el 7% en C3. Grafica 1, Anexo 1.

Solo en un paciente existió evento definitorio de SIDA por candidiasis esofágica, el resto se mostró categorías 2 y 3 de la clasificación CDC (Centro de control para enfermedades infecciosas) por recuentos de células CD4 menores a 200 cels/mm<sup>3</sup>

**Grafica 1.**

**Estadio Clínico de la CDC en pacientes coinfectados VIH/VHC**



VIH = Virus de inmunodeficiencia humana, VHC = Virus de Hepatitis C

b. *Estado inmunológico y virológico de la población coinfectada.*

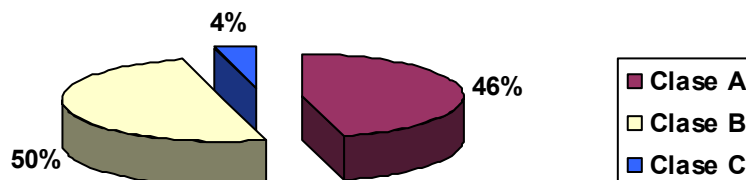
El recuento de células CD4 al momento del estudio se encontró en 340 cels/mm<sup>3</sup> (+/- 226 cels/mm<sup>3</sup>), y de CD4 nadir en 273 cels/mm<sup>3</sup> (+/- 98 cels/mm<sup>3</sup>). La carga viral para el VIH en el 72% de la población fue indetectable con un recuento < 50 copias/mL, siendo en un 14% < a 400 copias/mL y el resto mayor a 75 000 copias/mL.

**2. Evaluación de la función hepática en la población coinfectada.**

- a) El 79% de la población se clasifico en estadio A de cirrosis hepática Child-Pugh, el 14% estadio B y el 7 % estadio C. Grafica 2.

**Grafica 2.**

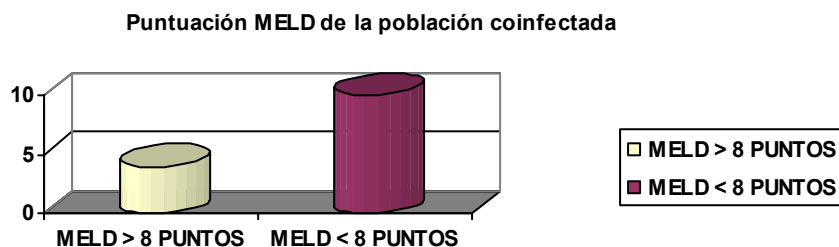
**Clasificación Child-Pugh de la Población Coinfectada VIH/VHC**



VIH = Virus de inmunodeficiencia humana, VHC = Virus de Hepatitis C

- b) La presencia de insuficiencia hepática leve mediante la puntuación de MELD < a 8 puntos en la población coinfectada fue del 71%, mostrando el 29% grados moderados o severos de insuficiencia hepática. Grafica 3.

**Grafica 3.**



MELD= Model for End Stage Liver Disease

- c) La estimación de fibrosis significativa por índices bioquímicos indirectos en la población coinfectada resultó en un 21%, excluyéndose por índice APRI el 79% y por marcador FIB-4 al 71% de la población coinfectada para ser portadora de fibrosis significativa. Grafica 4 y 5.

**Grafica 4.**

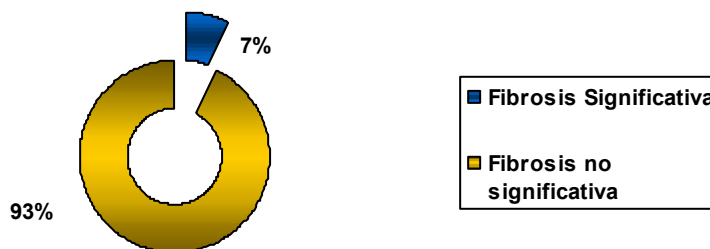
**Presencia de Fibrosis en la población coinfectada mediante indicador APRI**



APRI = Índice de relación entre AST y plaquetas

**Grafica 5.**

**Fibrosis hepática en la Población coinfectada mediante marcador FIB-4**

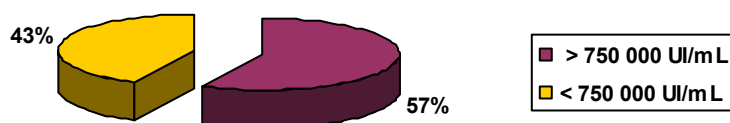


$$FIB-4 = ([edad] * AST [U/L]) / ((Plt [109/L]) (ALT/5))$$

- d) La población coinfectada VIH/VHC contó con viremias mayores a 750 000 UI/mL en mayor porcentaje, se muestra en la grafica 6.

**Grafica 6**

**Viremia de la Población Coinfectada por VIH/VHC**

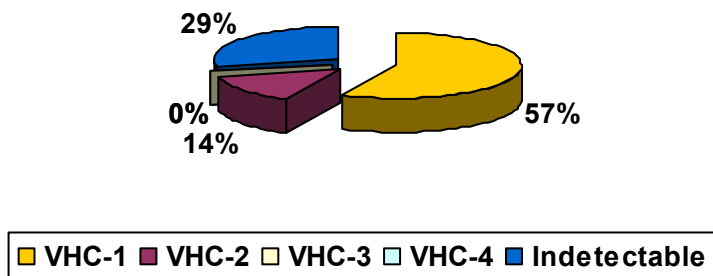


VIH = Virus de inmunodeficiencia humana, VHC = Virus de hepatitis C.

- e) El genotipo mas frecuente de la población se muestra en la grafica 7. La asociación entre el genotipo y la media de CD4 en la tabla 2.

**Grafica 7.**

**Principales Genotipos de la Población Coinfectada**



VHC = Virus de hepatitis C

**Tabla 2. Media de CD4 en relación al genotipo del VHC**

Genotipo	Media de CD4 (cels/mm <sup>3</sup> )
1	308
2	253
3	0
4	0
Aclaramiento del CV-VHC	372

CV VHC = Carga viral del virus de hepatitis C



- f) Se determino el grado de insuficiencia hepatica, fibrosis hepática y viremia por VHC en relación al estado inmunológico de la población coinfectada por VIH/VHC, sin encontrarse relación entre cuantificaciones menores de CD4 y mayores grados de daño hepático o viremia por VHC. No existió mayor daño hepático en relación a la exposición de fármacos antirretrovirales hepatotóxicos y el tiempo de exposición a los mismos en la población coinfectada. Se observo que existe mayor daño hepático por grados significativos de fibrosis en pacientes coinfectados por VHC de mas de 20 años de evolución, así como grados menores de fibrosis cuando la edad al contraer la infección por VHC era menor a los 20 años, tabla 2.
- g) No se identificó correlación alguna entre los datos sugestivos de hepatopatía crónica reportados por ultrasonografía abdominal y fibrosis significativa por marcadores bioquímicos, sin embargo, al evaluarse la presencia de hipertensión portal mediante mediciones del diámetro portal y velocidad de flujo portal por ultrasonografía doppler abdominal en relación a la presencia de fibrosis significativa mediante índices bioquímicos, se identificó que de forma independiente cada indicador indirecto de fibrosis no tiene significancia estadística., no obstante, cabe destacar que al combinar estos indicadores para pronosticar fibrosis significativa hubo mejor correlación con indicadores clínicos de mayor daño hepático y a la presencia de hipertensión portal en la población coinfectada, tabla 3.

**Tabla 3.**

Variable	Coeficiente Phi (valor de p)				
	CV VHC	MELD	APRI	FIB-4	APRI + FIB-4
CD4 < 200 cels/mm <sup>3</sup>	.52 (p=.14)	-.33 (p=.217)	.37 (p=.38)		
Exposición a fármacos antirretrovirales hepatotóxicos		.64 (p=.054)	.63 (p=.22)		
Tiempo de exposición a fármacos antirretrovirales hepatotóxicos.		.58 (p=.18)	.52 (p=.70)	.72 (p=.29)	
Hepatopatía crónica por USG abdominal			.61 (p=.07)	.54 (p=.12)	
Hipertensión portal por diámetro portal			<b>.80</b> <b>(p=.01)</b>	.43 (p=.25)	<b>.75</b> <b>(p=.019)</b>
Fibrosis hepática significativa en portadores de VHC de mas de 20 años de duración.					<b>.76</b> <b>(p=.017)</b>
Fibrosis hepática no significativa en portadores de VHC antes de los 20 años de edad					<b>.76</b> <b>(p=.017)</b>

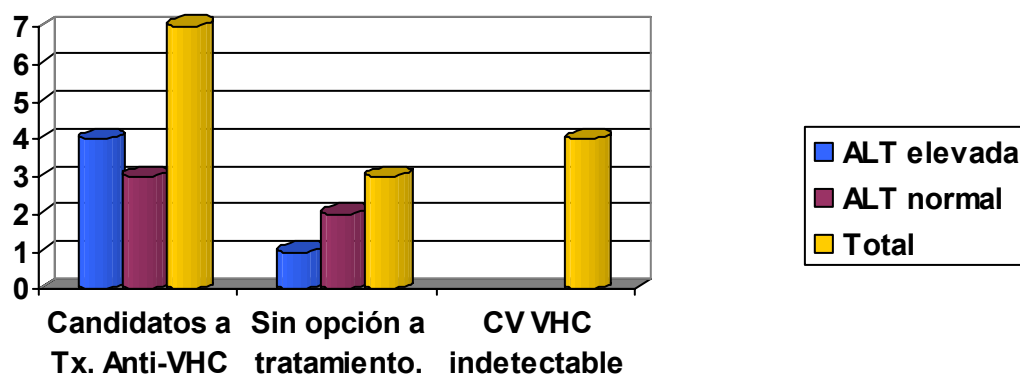
CD4= Células CD4, CV VHC = Carga viral del virus de hepatitis C, MELD= Model for End Stage Liver Disease, APRI = Índice de relación entre AST y plaquetas, FIB-4 = ( [edad]\* AST [U/L]) / ((Plt [109/L]) (ALT/5)), HP = Hipertensión portal. USG= Ultrasonografía

### 3. Población coinfectada susceptible de recibir tratamiento.

De acuerdo a los lineamientos internacionales para inicio de tratamiento anti-VHC que consiste en interferón pegilado más ribavirina durante 24 (genotipos 2 o 3 del VHC) o 48 (genotipo 1) semanas en todos aquellos pacientes mono infectados o coinfectados por VHC con recuentos de CD4 > 350 cels/mL, y carga viral para VHC > 50 000 UI/mL, considerándose los casos especiales que cuenten con CD4 entre 200-350 cels/mL, y excluyendo las contraindicaciones a la medicación (hepatopatía descompensada, enfermedad psiquiátrica grave, abuso activo de alcohol o drogas, contracepción no garantizada y transaminasas normales) el 29% de la población coinfectada en el presente estudio resultó ser susceptible a recibir tratamiento (21 % genotipo 1 y 7% genotipo 2), sin embargo existe un 21 % de la población coinfectada (14 % genotipo 1 y 7% genotipo 2) con transaminasas normales que si se incluyeran en estudios clínicos estrictamente monitorizados podrían ser también candidatos a medicación, otro 21% de la población se encontró con cargas virales para VHC por arriba de 750 000 UI/mL con cuantificaciones de CD4 < 200 cels/mL sin posibilidad de tratamiento hasta elevar cifras de CD4 mayores a 200 cels/mL y el resto de los pacientes presentó cargas virales para el VHC indetectables. Grafica 8 y 9.

**Grafica 8**

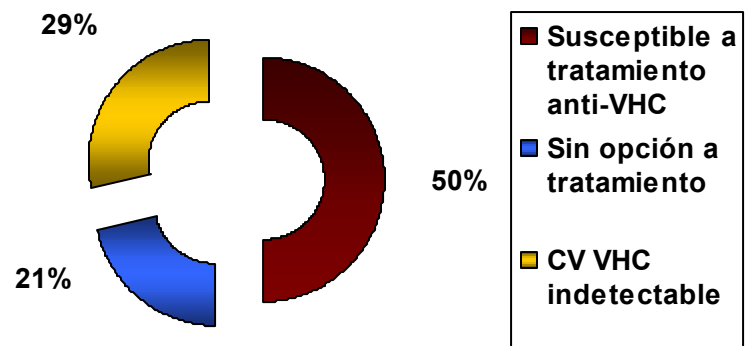
**Población coinfectada susceptible a tratamiento de la hepatitis crónica C**



VHC = Virus hepatitis C, CV = Carga viral, ALT = Alanino aminotransferasa

**Grafica 9**

**Población coinfectada susceptible a tratamiento anti-VHC**



VHC = Virus hepatitis C, CV = Carga viral, ALT = Alanino aminotransferasa

## Discusión.

Existe hasta el momento suficiente evidencia para determinar que la presencia de la infección por VIH modifica la historia natural de la hepatitis crónica C, con rápida progresión de la fibrosis a cirrosis, los factores de riesgo documentado preferentemente asociados a mayor daño hepático han sido recuentos de células CD4  $< 200$  cels/mm<sup>3</sup> y replicación elevada del virus de hepatitis C<sup>39,40</sup>, en otros reportes se ha implicado hipotéticamente a los genotipos 1 y 4, la utilización del TAARA, el consumo de alcohol  $> 50$  g/día de forma activa o en algún momento del transcurso de la hepatopatía y una exposición al VHC mayor a 20 años<sup>41,42,43</sup>.

A pesar de que las investigaciones hasta ahora han arrojado resultados diversos, en nuestro estudio existe la limitante que la población coinfectada VIH/VHC es pequeña (14 pacientes) motivo por el cual se ha utilizado una evaluación descriptiva con análisis bivariado para la asociación de variables en el estudio, debiéndose tomar con reserva los resultados obtenidos, las características demográficas de la población son muy similares a las recientemente descritas por trabajos sobre progresión de fibrosis hepática y la utilización de pruebas bioquímicas no invasivas en pacientes coinfectados por VIH/VHC en la XIII Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (celebrada en Denver, EE UU febrero 2006), encontrándose en nuestra población coinfectada por VIH/VHC que el sexo masculino predominó en un 93% pues el 72% se trataba de portadores de hemofilia, todos mexicanos en los que la utilización de drogas intravenosas es muy baja, siendo el principal factor de riesgo para contraer la infección por virus de hepatitis C la recepción de hemoderivados (86%), la media de edad 35 años, Mark Sulkowski y cols.<sup>44</sup> al analizar los factores relacionados con la progresión de fibrosis en 218 pacientes coinfectados tratados en la clínica del VIH Johns Hopkins, reportan que la mayoría son hombres (67%) y de origen africano (83%), la media de edad se encontró a los 29 años, el 76% tenía un historial de uso de drogas inyectables y un 40% había recibido un diagnóstico de abuso de alcohol, a este respecto en otro trabajo por Huda Al-Morhi y cols.<sup>45</sup> de la Universidad McGill en Montreal en un análisis transversal de factores relacionados con fibrosis en 162 pacientes coinfectados a los que se les realizó un seguimiento durante una media de 1 año identificaron que el 81% se trataba de población masculina, aproximadamente un tercio (35%) eran usuarios de drogas inyectables en el momento del estudio, mientras que un 79% tenía un historial de uso, con una media de edad a los 43 años.

En nuestra población coinfectada por VIH/VHC el 28% mostró indicios de triple infección con virus de la hepatitis B (VIH/VHC,VHB) estos últimos sin replicación del mismo al momento del análisis, es de destacar que se trata de una población mayor en proporción a los datos reportados por Al-Morhi y cols.<sup>45</sup> y el equipo de Salmon-Ceron y cols.<sup>7</sup> quienes encontraron el 7% y 4 % respectivamente de la población coinfectada con triple infección.

En cuanto al estado inmunológico y virológico de los pacientes descritos en el presente trabajo se encontró una media en los recuentos de CD4 de 340 cels/mm<sup>3</sup>, sin discrepar a los descritos por Sulkowski y Al-Morhi (345 y 378 células/mm<sup>3</sup> respectivamente), en mayor porcentaje (72%) la población coinfectada tuvo cargas virales del VIH indetectables ( $< 50$  copias), así mismo se corroboró una tasa de aclaración espontánea del VHC (29%) mayor a las documentadas del 5-10% en la literatura<sup>13,14</sup>, posiblemente por tratarse de casos con recuentos celulares CD4  $> 200$  cels/mm<sup>3</sup>, los niveles de RNA-VHC estuvieron más elevados en el 57% con cargas virales del VHC  $> 750$  000 UI/mL, predominando el genotipo 1 del VHC (57%), mismo genotipo de mayor frecuencia en otras series de pacientes coinfectados.<sup>39,44,45</sup>

Al estimar el daño hepático y los factores asociados a una mayor severidad de la insuficiencia hepática y progresión a fibrosis de nuestra población coinfectada, se determinó que aproximadamente una cuarta parte de la población (21%) posee grados de fibrosis significativa

evaluada mediante APRI  $> 1.5$ , Sulkowski y cols.<sup>44</sup> arrojan datos similares encontrando al 25% de su población coinfectada con una “fibrosis significativa” mientras que Al-Morhi y cols.<sup>45</sup> la determinaron en un 24%, en ambos trabajos se estimó la fibrosis mediante marcadores bioquímicos no invasivos en validación multivariable a biopsia hepática, siendo en el primer trabajo el índice de Fibrosis Johns Hopkins (que comprende el historial de consumo de alcohol y medidas de laboratorio de los niveles de AST, recuento de plaquetas y albúmina) mejor predictor de fibrosis que el índice de relación AST/plaquetas (APRI) o que el índice “FIB-4” (considera niveles de AST y alanina aminotransferasa [ALT], recuento de plaquetas y edad del paciente) y en el segundo trabajo se evaluó mediante un APRI de 1,5 o superior, aunque ambos autores concluyen que la valoración de unos parámetros de laboratorio de rutina y los datos clínicos sobre abuso de alcohol predicen de forma precisa fibrosis significativa en adultos infectados por VHC, y que los índices no invasivos juegan un papel importante para identificar pacientes con enfermedad hepática significativa en entornos en los que el acceso a la biopsia hepática es limitado, en nuestro estudio no se realizó la covalidación de los marcadores no invasivos con las biopsias hepáticas, por lo que los resultados habrán de tomarse con reserva.

Respecto a los factores asociados a mayor grado de fibrosis para Al-Morhi y cols.<sup>45</sup> los casos más graves estuvieron relacionados con el consumo presente o pasado de alcohol (CP= 9,0; IC 95%: 0,96-85;  $p = 0,03$ ), pero no con el uso de drogas inyectables, marihuana o cigarrillos, los recuentos de células CD4 más altos estuvieron relacionados con fibrosis menos graves (CP= 0,43 por 100 células; IC 95%: 0,2-0,9;  $p=0,03$ ), el uso de TAARA en el momento no tuvo un efecto significativo, niveles de colesterol más altos también estuvieron ligados a fibrosis menos graves (CP=0,18; IC 95% 0,04-0,85;  $p=0,03$ ) en comparación a nuestra población se identificó en todos los casos con fibrosis significativa (por APRI  $> 1.5$ ) cargas virales elevadas de hepatitis C ( $> 750\ 0000$  UI/mL), el consumo de alcohol  $>50$  g/día en algún momento del transcurso de la hepatopatía estuvo presente en el 66% de los pacientes con fibrosis hepática significativa y el tiempo de exposición al VHC mayor de 20 años fue otro factor relacionado a mayor grado de fibrosis (coeficiente Phi .76 [ $p=.017$ ]), estando relacionado a menor grado de fibrosis el haberse infectado de VHC antes de los 20 años (coeficiente Phi .76 [ $p=.017$ ]), es interesante destacar que en nuestro estudio, contradictoriamente a la mayor evidencia publicada en relación al daño inmunológico y mayor progresión a fibrosis en pacientes coinfectados por VIH/VHC, los recuentos de CD4 no estuvieron relacionados, ya que todos los casos con fibrosis significativa tuvieron recuentos de CD4  $>200$  céls/mm<sup>3</sup>, resultado que deberá tomarse con reserva por el tamaño de la muestra y tipo de análisis aplicado, sin embargo Sulkowski y cols. concluyeron que sus casos de mayor grado de fibrosis no estuvieron relacionados con edad, sexo, hiperglicemia, recuento de céls CD4, carga viral del VIH o uso de terapia antirretroviral.

Por otra parte Casado y Cols.<sup>46</sup> evaluaron mediante índices bioquímicos la toxicidad hepática asociada al TAARA en pacientes coinfectados por HIV/VHC determinando que existe con mayor frecuencia toxicidad hepática en pacientes con clase B de Child-Pugh que en la clase A (60% Vs 18%, riesgo relativo 4.68;  $p=0.04$ ), así mismo identificaron que los pacientes cirróticos que sufren de hepatotoxicidad tienen una puntuación MELD elevada a diferencia de los que no la sufren (11.63 Vs 9.08;  $p=0.07$ ); la mayor incidencia de hepatotoxicidad fue en relación al uso de nevirapina en comparación a lopinavir/ritonavir o efavirenz (12 Vs 4.12 Vs 2.75 episodios/100 paciente/año respectivamente;  $p< 0.01$ ) en nuestro estudio no se encontró asociación de mayor grado de insuficiencia hepática en relación a la exposición en cualquier momento a antirretrovirales comprobados en la literatura como hepatotóxicos, posiblemente porque la mayoría de la población coinfectada aún se encuentra en estados cirróticos compensados, es decir clase A Child-Pugh, con puntuaciones de MELD de la mayoría (71%) menores a 8.

## **Conclusiones.**

1. El estadio clínico de la CDC en la población coinfectada por VIH/VHC fue en un 93% el B (estadio B3 64%; un 29% en B2) y en el 7% en C3. El 28% de la población coinfectada mostró indicios de triple infección (VIH/VHC,VHB), la media de los recuentos de CD4 se encontraron en 340 cels/mm<sup>3</sup>, el 72% de la población coinfectada tuvo cargas virales del VIH indetectables y el 57% cargas virales del VHC > 750 000 UI/mL, predominando el genotipo 1 del VHC (57%).
2. Aproximadamente una cuarta parte de la población coinfectada por VIH/VHC (21%) tuvo grados de fibrosis significativa evaluados mediante la combinación de marcadores bioquímicos no invasivos de fibrosis todos estos casos en relación a carga viral de hepatitis C elevada y el 66% de los mismos con el consumo de alcohol > 50 g/día en algún momento del transcurso de la hepatopatía y un tiempo de exposición al VHC mayor de 20 años, clínicamente con clases B y C de Child-Pugh y radiologicamente con la presencia de hipertensión portal, en la presente descripción los casos de fibrosis avanzada no estuvieron relacionados con edad, sexo, recuento de células CD4, carga viral del VIH o uso de terapia antirretroviral relacionada con hepatotoxicidad, datos que deberán tomarse con reserva por el tamaño de la muestra y el tipo de análisis aplicado, sin poder descartarse que el daño del sistema inmunológico en los pacientes coinfectados por VIH/VHC esta relacionado con los casos más severos de fibrosis y daño hepático.

Es probable que en el futuro próximo contemos con métodos no invasivos que nos permitan evaluar fácilmente la fibrosis hepática en la práctica clínica rutinaria. No obstante, la combinación de índices de fibrosis y/o la mejora en las técnicas de imagen es muy prometedora y podría acercarnos al concepto de fibrosis interpretada en la biopsia hepática. En el presente trabajo al no contar con biopsias hepáticas (método ideal etapificador de fibrosis hepática) se trato de correlacionar los indicadores bioquímicos no invasivos de fibrosis significativa con datos arrojados por clínica y ultrasonografía de estadios avanzados de insuficiencia hepática con la finalidad de una mayor aproximación a los casos con daño hepático severo en nuestra población coinfectada por VIH/VHC, así mismo se identificó que el 50% de la población es susceptible a recibir tratamiento anti-VHC de acuerdo a los lineamientos internacionales con el objeto de retrasar la progresión a enfermedad hepática terminal.

## Bibliografia.

1. 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. *AIDS* 2002; 16:813-28.
2. Ruys TA, den Hollander JG, et al. Sexual transmission of hepatitis C in homosexual men. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004 Nov 20;148(47):2309-12.
3. Cohen C E, Giles A, et al. Sexual trauma associated with fisting and recreational drugs. *Sex. Transm. Inf.* 2004;80;469-470
4. Gambotti L, Batisse D, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill.* 2005 May;10(5):115-7
5. Gotz HM, van Doornum G, et al. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. *AIDS.* 2005 Jun 10;19(9):969-74.
6. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Def Syndr* 2003; 33: 365-72.
7. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Of Hepatology*, June 2005; 42: 799-805.
8. Rainer W, Friis-Moller N, et al. HIV and Non-HIV-related Deaths and Their Relationship to Immunodeficiency: The D:A:D Study. *CROI 2005*, Poster 595.
9. 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: 845-51.
10. 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: 1800-5
11. den Brinker M, Wit FW, Killen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895-902.
12. Staples CT, Rmland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) cohort study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 150-4.
13. Thomas D, Astenborski J, Rai R, Anania FA, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 450-456.
14. Torriani F, Soriano V. Chronic Hepatitis C in HIV-infected individuals. *AIDS Rev* 2000; 2: 168-177.
15. 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; 349:825-32.
16. Pouti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, Favret M, Callea F, Gargiulo F, Donato F, Carosi G, and the HIV-HCV Coinfection Study Group. Liver fibrosis progression is related to CD4 depletion in patients coinfecting with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis* 2001; 183: 134-7.
17. Garcia-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1130-4.
18. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis: relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 734-739.
19. Forn X, Ampurdanès S, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-992.

20. Wai et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-526.
21. Imbert-Bismut F, Ratziu V, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet* 2001; 357: 1069-1075.
22. Sud A, Hui JM, Farrell GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39:1239-47
23. Romera M, Corpas R. Insulin resistance as a non-invasive method for the assessment of fibrosis in patients with hepatitis C: a comparative study of biochemical methods. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:161-165.
24. Rosenberg WM, Voelker M, et al. European Liver Fibrosis Group. Serum Markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-1714.
25. Patel K, Gordon SC, 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.
26. Kelleher TB, Mehta SH, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005; 43: 78-84.
27. Huang H, Wright TL, et al. A multi-gene signature accurately predicts the risk of bridging fibrosis/ cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; Supl 2 (44): s20.
28. Sandrin L, Fourquet B, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713.
29. Ziol M, Handra-Luca A, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
30. Kiyono K, Shibata A, et al. Relationship of 31P MR spectroscopy to the histopathological grading of chronic hepatitis and response to therapy. *Acta Radiol* 1998; 39:309-314.
31. Colletta C, Smirne C, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42:838-845.
32. Lim AK, Patel N, et al. The relationship of in vivo 31P MR spectroscopy to histology in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;37:788-794.
33. Gómez González E, Romero- Gómez M, et al. Computer-performed optical analysis of conventional helical CT of the liver could predict liver fibrosis staging in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 408A.
34. Romero-Gómez M, Gómez González E, et al. Fibrosis assessment in hepatitis C by computer-performed optical análisis of CT of the liver: A novel non-invasive and useful method. *J Hepatol* 2005;42:218A.
35. Romero-Gómez M, Ramírez Martín del Campo M, et al. Estudio comparativo de dos modelos que utilizan parámetros bioquímicos en el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(20):761-4.
36. Sebastiani G, Vario A, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44-: 686-693.
37. Castera L, Vergniol J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
38. Kamath PS et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
39. Martínez-Sierra C, et al., Progression of Chronic Hepatitis C to Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus. *CID* 2003; 36: 491- 498.
40. Di Martino V, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001; 34: 1193-9.



41. Poles MA, Dieterich DT. Hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection: clinical management issues. *Clin Infect Dis* 2000; 31:154–61.
42. Garcí'a-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; 92:1130–4.
43. Pérez-Cano R, Fernández C, et al. Factors related to the chronicity and evolution of hepatitis C infection in patients co-infected by the human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:589–97.
44. Sulkowski M, et al. Prediction of significant hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients: comparison of the FIB-4, APRI and Johns Hopkins Fibrosis Index. XIII CROI, Denver, abstract 867, 2006.
45. Al-Morhi Huda, Murphy T, et al. Contribution of Drug Use and Lifestyle to Hepatic Fibrosis in HIV/HCV Co-infection. XIII CROI, Denver, abstract 869, 2006
46. Casado J, Aranzabal L, et al. HAART-associated Hepatotoxicity in HIV/HCV-co-infected Patients with Cirrhosis. XIII CROI, Denver, abstract 889, 2006.