

Epidemiología del HCV en la Argentina

Oscar Fay, Jorge Rey, Sara Vladimirsky

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Desde la disponibilidad de métodos serológicos para la detección de anticuerpos contra el HCV, comienza a trazarse la historia de la epidemiología de la hepatitis C en nuestro país. La incorporación de esta determinación (diciembre de 1993) en el control de la sangre a transfundir, abre el camino a la primera fuente de datos globales. Desde el comienzo de su aplicación, delineó un panorama que mostraba una prevalencia a nivel nacional de al menos 2%. Sin embargo, no debe dejar de considerarse las limitaciones que tiene esta fuente como indicativa de la prevalencia real, en función de la naturaleza de la población estudiada (mayoría varones y adultos jóvenes), la diferente metodología utilizada, las variables demográficas y la diversidad de criterios en la selección de los donantes.^{1,2}

Otra fuente de datos de hepatitis C en la Argentina proviene del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SI.NA.VE). De acuerdo a normas vigentes, la hepatitis C debe notificarse en forma obligatoria a través de la planilla C2, en forma semanal e individualizada. Sin embargo, no han reportado datos de hepatitis C a través del SI.NA.VE entre los años 2000 y 2004: 9, 10, 10, 8 y 8 jurisdicciones, respectivamente. Todas las jurisdicciones han reportado casos positivos de anti HCV detectados por Bancos de Sangre al Centro Nacional de Redes de Laboratorio (CNRL).

La tabla siguiente muestra los donantes anti HCV positivos notificados al CNRL y las notificaciones al SI.NA.VE, por región en el período 2000-2004.^{3,4}

| Jurisdicciones | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | |
|----------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| | CNRL* | SI. NA.VE** | CNRL* | SI. NA.VE** | CNRL* | SI. NA.VE** | CNRL* | SI. NA.VE** | CNRL* | SI. NA.VE** |
| Centro | 2521 | 531 | 2679 | 438 | 2098 | 723 | 2151 | 646 | 2278 | 417 |
| NEA | 112 | 1 | 127 | 0 | 95 | 0 | 87 | 0 | 153 | 0 |
| NOA | 367 | 9 | 211 | 9 | 248 | 24 | 418 | 36 | 385 | 54 |
| Cuyo | 336 | 17 | 238 | 6 | 203 | 8 | 193 | 16 | 227 | 56 |
| Sur | 130 | 46 | 96 | 21 | 99 | 30 | 117 | 31 | 99 | 14 |
| Total | 3466 | 604 | 3351 | 474 | 2743 | 785 | 2966 | 729 | 3142 | 541 |

* Donaciones positivas para anti HCV comunicadas al CNRL

** Hepatitis C comunicada al SI.NA.VE

Se observa que para todas las regiones del país, en todo el período analizado, existe mayor número de casos detectados por Bancos de Sangre que los comunicados al SI.NA.VE. Estos datos muestran la importancia de comprometer a la comunidad médica con el sistema de notificación y con la derivación a la consulta hepatológica del paciente detectado anti HCV positivo, en el Banco de Sangre, para su confirmación diagnóstica, seguimiento y/o eventual tratamiento. La tendencia en la prevalencia comunicada al CNRL es decreciente: 1.16% en 1997 y 0.67% en 2004. Esta disminución está asociada tanto al avance en la especificidad de los equipos diag-

nósticos, como a una mejor selección de los donantes.

Otra fuente de datos epidemiológicos lo constituye la Red de Unidades Centinela de Hepatitis Virales, que diagnostica y estudia pacientes con hepatitis C en las jurisdicciones donde están ubicadas, aún en algunas de las que no comunican casos al SI.NA.VE (Chaco, Misiones y Salta). Esta fuente reporta datos de vías de transmisión asociadas a la hepatitis C. En la 13ª RAUC (noviembre de 2004) se reportó, sobre 305 hepatitis crónicas C: 70% vía parenteral, 4% sexual, 2% vertical y 24 % por una vía desconocida. Esta fuente también informa datos

de prevalencia en Bancos de Sangre, habiéndose notificado en la misma reunión una prevalencia de anti HCV del 0.63% sobre 147475 donaciones.⁵

Debe agregarse la dificultad que se plantea cuando se agrupan estas fuentes de información, en determinar cuántas de ellas poseen información superpuestas entre sí, lo que significa un incremento de casos por sobrenotificación.

Otro importante aporte al conocimiento de la epidemiología de la hepatitis C en nuestro país lo constituyen los estudios por demanda espontánea o en población general, realizados por distintos grupos en los últimos años. Pueden agregarse a los ya descritos en Consensos anteriores, el comunicado en el XIII Congreso Argentino de Hepatología (2005), realizado en 1472 individuos, en la localidad de Derqui, provincia de Buenos Aires. Este estudio mostró una prevalencia de anti HCV en la población de 0.87%,⁶ porcentaje similar al reportado al CNRL por los bancos de sangre de la provincia de Buenos Aires el mismo año de realización del estudio (2003; 0.81 %; p=NS).³ La prevalencia obtenida en este estudio es menor que la encontrada en otro realizado en la localidad de O'Brien, también en la provincia de Buenos Aires, con sospecha de elevada endemicidad, donde sobre el 79% de los habitantes de la población (1817 de 2300) se encontró una prevalencia de 5.6%.⁷ Otra investigación reciente en la localidad de Weelright, provincia de Santa Fe, donde ante la sospecha de alta endemicidad se realizó un estudio por demanda espontánea que convocó al 31% de los habitantes de la población total (1814 de 5851): se encontró una prevalencia del 4.9%.⁸

Estos resultados deben estimular la búsqueda de bolsones de alta prevalencia en distintos lugares del país, sospechados en función de datos provenientes de la consulta clínica y/o datos locales del banco de sangre.

También debe considerarse la situación epidemiológica en algunos grupos especiales; por ejemplo, en hemodializados, en los que la prevalencia del orden del 51% observada en los años 1992-1994 ha bajado en los últimos años a niveles que oscilan entre el 18 y 24 %. Este descenso se debe a la disminución de la incidencia de hepatitis postransfusional en este grupo, debido tanto a la mejora en la detección del HCV en los donantes, como a la disminución de las transfusiones por el uso de rH-EPO. Actualmente, la transmisión en esta población es casi exclusivamente nosocomial.⁹

En relación a los genotipos del virus de la hepatitis C, cuando se consideran los trabajos realizados por distintos grupos en nuestro país en los últimos años, muestran una mayor prevalencia del genotipo 1, luego genotipo 2 y finalmente del genotipo 3.³ Estos datos, a nivel epidemiológico, son de relevancia fundamental cuando se trata de planificar la aplicación del tratamiento antiviral adecuado, dada la relación entre la proporción de pacientes con respuesta favorable y el tiempo de aplicación del tratamiento de acuerdo al genotipo viral.

Las actividades de prevención primaria son las más importantes para reducir el riesgo de infección, debido a que todavía no existe una vacuna disponible para prevenir la infección por HCV. Debe incluir un trabajo continuo sobre la calidad de la sangre a transfundir, incluyéndose tanto la búsqueda permanente de una metodología de laboratorio serológico que acorte el período de ventana a la mínima expresión posible, así como más rigurosidad en la selección del donante y en la información entre las poblaciones sujetas a prácticas con alto riesgo de transmisión, como UDIVs, trabajadores de la salud, convivientes con infectados y personas con múltiples parejas sexuales.

Referencia

1. Fay O, González J, Rey J. Prevalencia, grupos de riesgo y vías de transmisión. Consenso Argentino Hepatitis C 2004, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado 2004; pp11,12. Disponible en www.aaeeh.org.ar.
2. Daruich JR, Rey JA, Pinchuk L, et al. Prevalencia de marcadores séricos del HCV en población general en Buenos Aires, Argentina. *Gastroenterología Endoscopia Digestiva* 1998;17:68.
3. Slimovich R, Carlomagno M. Datos comunicados al Centro Nacional de Redes de Laboratorio – ANLIS “C.G. Malbrán”. (comunicación personal).
4. Espetxe MS. Datos comunicados al SI.NA.VE. (comunicación personal).
5. Epidemiología. Informe Nro 5 de las Reuniones Anuales de las Unidades Centinela para Hepatitis Virales del Proyecto Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales. Junio 2005. Editado por el Servicio de Hepatitis y Gastroenteritis. Departamento Virología. Lab Nacional de Referencia. INEI-ANLIS C. G. Malbrán. Disponible en <http://www.anlis.gov.ar/INEI/inei.htm>.
6. Oflaherty M, Frontera Vaca M, et al. La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C y el impacto de las

- prácticas parenterales no seguras en la atención de la salud. Acta Gastroenterológica Latinoamericana, 2005;35:61.
7. Soria S, Descalzi M, et al. Elevada prevalencia de infección por virus C en O'Brien. Resultados de un estudio poblacional. R.O28 Oral. XI Congreso Argentino de Hepatología. AAEEH, 12-15 Junio 2001. Bs As.
 8. Bessone F, Campodonico M, et al. Elevada prevalencia de infección por HCV en personas mayores de 60 años en una localidad de 5800 habitantes. Acta Gastroenterológica Latinoamericana 2005;35:59.
 9. Frider B, Silva M, Viola L. Grupos de riesgo. En: Consenso Argentino Hepatitis C 2004, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado 2004; pp15-16. Disponible en www.aeeh.org.ar.

Epidemiología del HIV

Sergio Sosa Estani, Mercedes Weissenbacher

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Se presenta en este resumen información sobre la epidemia del HIV/SIDA en Argentina obtenida del Boletín del Programa Nacional de Lucha contra los RH, SIDA y ETS, y resultados de investigaciones epidemiológicas realizadas por nuestro grupo de trabajo entre los años 2000 y 2004.

Estimaciones realizadas por el Programa Nacional de Lucha contra los RH, SIDA y ETS a fines del año 2003 indican que aproximadamente 120.000 (110.000 a 130.000) personas viven con VIH/SIDA en Argentina, de las cuales un 65 % desconocería su estado serológico. Hasta septiembre de 2004 un total de 26.832 casos fueron notificados. La epidemia del HIV/SIDA en los '80 se concentró en la población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH); en los '90, en la población usuaria de drogas inyectables (UDIs) y HSH y en el último período, principalmente en la población heterosexual. En los casos notificados de SIDA del año 2003 la distribución por vía de transmisión fue la siguiente: relación heterosexual (46,4%), HSHs (19,4%) y UDIs (16,4%). La tendencia indica que la epidemia se extiende cada vez más en mujeres.

La razón por sexo en el 2003 en casos notificados de SIDA fue de 3 hombres por mujer y en infecciones por VIH notificadas de 1,5 hombres por mujer.

A partir de 1997 se observó una disminución constante de la notificación de nuevos casos de SIDA y coincide con la aplicación de la terapia anti-retroviral de alta eficacia a partir de 1997, la cual influyó directamente en el descenso de la tasa de incidencia de diagnóstico de enfermos de SIDA.

Diferentes investigaciones epidemiológicas realizadas entre 2000-2004 en colaboración con hospitales, ONGs y otras instituciones nacionales e internacionales (citadas en la bibliografía), sobre infecciones de transmisión sexual y/o sanguínea en poblaciones vulnerables al HIV, indican altas tasas de infección como se detalla en la tabla 1.

Se demostró que en poblaciones con alto riesgo de infección para el HIV es frecuente la prevalencia de otras infecciones, tales como HCV, HBV, sífilis o HTLV. La dinámica actual de la epidemia del HIV esta más demostrada precisamente por la estimación de la incidencia (casos nuevos) de esta infección, que por la prevalencia, dado el carácter crónico de la misma. Resultados de estudios en los cuales se utilizó el algoritmo serológico para seroconversiones recientes (*detune*) o estudios de cohorte en diferentes poblaciones de riesgo, estimaron que la seroincidencia anual de infección por HIV es la siguiente: en

HSHs, 2001-02: 6,0% y en 2002-03: 3,9% (6,0% vs 3,9% $p>0,05$); en UDIs: no se detectaron infecciones recientes; en UCNI: 3,1%; en TB: 2,4% y en

ITS: 2,0%. Estos resultados indican que en los últimos años existen elevadas tasas de transmisión del HIV en estas poblaciones.

Tabla 1. Prevalencia de Infecciones de transmisión sexual y sanguínea en poblaciones vulnerables al HIV. Argentina. 2000-2004.

| Población vulnerable (Año del estudio) | Población de estudio N | Prev. HIV (%) | Prev. HBV (%) | Prev. HCV (%) | Prev. VDRL (%) | Prev. HTLV-I/II (%) |
|---|---------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| HSH (2000-01) | 694 | 13,8 | 34,0 | 1,6 | 6,9 | 0,3 |
| HSH (2003-04) | 877† | 7,5 | 23,8 | 0,8 | 6,8 | NR |
| TS (2002-03) | 625 | 3,2 | 14,4‡ | 4,3‡ | 45,7 | 1,6 |
| UDI (2001-02) | 174 | 44,3 | 42,5 | 54,6 | NR | 16,8 |
| UCNI (2002-03) | 504 | 6,3 | 9,0 | 7,5 | 4,2 | NR |
| TB (2002-03) | 211 | 16,6 | 19,2 | 11,4 | 6,7 | 2,1 |
| ITS (2001-02) | 801 | 7,4 | 15,0‡ | 5,8‡ | 18,6 | NR |

Referencias: UCNI (Usuario de Cocaína No Inyectable); UDI (Usuario de Drogas Inyectables); HSH (Hombre que tienen sexo con hombre); ITS (Consultante de servicios de infecciones de transmisión sexual); TB (Paciente con Tuberculosis); TS (Trabajadora sexual)

† Se manifestaron HIV negativos. ‡ N=400 personas, NR: No Realizado

Tabla 2. Coinfección de HIV con HCV en poblaciones vulnerables de Argentina, 2000-2004.

| Población vulnerable (Año del estudio) | N POS (%) | HCV Valor p | OR (IC) |
|---|--------------|----------------|-----------------|
| HSH 2000-01 (N=694) | | | |
| HIV POS | 96† | 4 (5.8) | |
| HIV NEG | 598‡ | 4 (0.9) | 6.5 (1.2-35.1) |
| HSH 2003-04 (N=877) | | | |
| HIV POS | 66 | 0 (0.0) | |
| HIV NEG | 811 | 7 (0.9) | 0.0 (0.0-8.6) |
| TS 2000-02 (N=602) | | | |
| HIV POS | 17 | 1 (5.9) | |
| HIV NEG | 585 | 25 (4.3) | 1.4 (0.03-9.8) |
| UDI 2000-01 (N=174) | | | |
| HIV POS | 77 | 68 (88.3) | |
| HIV NEG | 97 | 27 (27.8) | 19.6 (8.0-49.4) |
| UCNI 2002-03 (N=504) | | | |
| HIV POS | 32 | 14 (43.8) | |
| HIV NEG | 472 | 24 (5.1) | 14.5 (6.0-35.5) |
| TB 2001 (N=193) | | | |
| HIV POS | 28 | 15 (53.6) | |
| HIV NEG | 165 | 7 (4.2) | 26.0 (8.1-87.3) |
| ITS 2001-02 (N=400) | | | |
| HIV POS | 31 | 8 (25.8) | |
| HIV NEG | 369 | 15 (4.1) | 8.2 (2.8-23.4) |

Referencias: UCNI (Usuario de Cocaína No Inyectable); UDI (Usuario de Drogas Inyectables); HSH (Hombre que tienen sexo con hombre); ITS (Consultante de servicios de infecciones de transmisión sexual); TB (Paciente con Tuberculosis); TS (Trabajadora sexual)

† N para HCV=69, ‡ N para HCV=438

Estos resultados indican la magnitud actual de estas infecciones en poblaciones vulnerables de Argentina sobre las cuales deben aplicarse estrategias específicas de prevención para disminuir el riesgo de transmisión.

Las coinfecciones con otros agentes patógenos de transmisión sexual y/o sanguínea son más frecuentes en las personas infectadas con HIV, siendo la HCV uno de ellos. La infección con HCV está significativamente asociada a la infección con HIV en la población HSH (2000-01), UDI, UCNI, TB e ITS como se detalla en la tabla 2.

Referencia

- Boletín sobre VIH/SIDA en la Argentina, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, Año XI, Número 23, Octubre de 2004.
- Sosa-Estani S, Rossi D Weissenbacher M. Epidemiology of human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome in injection drug users in Argentina: high seroprevalence of HIV infection. *Clinical Infectious Diseases* 2003;37(Suppl 5):338-342.
- Weissenbacher M, Rossi M, Radulich G, Sosa-Estani S, Vila M, Vivas E, Ávila MM, Cuchi P, Rey J and Martínez Peralta L. High seroprevalence of blood-borne viruses among street-recruited injection drug users from Buenos Aires, Argentina. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37(Suppl 5):348-352.
- Pando MA, Maulen S, Weissenbacher M, Marone R, Duranti R, Martínez Peralta L, Salomón H, Russell K, Negrete M, Sosa Estani S, Montano S, Sánchez JL María Mercedes Ávila. High human immunodeficiency virus Type 1 Seroprevalence in men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina: risk factors for infection. *International Journal of Epidemiology* 2003;32:735-740.
- Espinosa A, Vignoles M, Gómez Carrillo M, Sheppard H, Donovan R, Martínez Peralta L, Rossi D, Radulich G, Salomón H, Weissenbacher M. Intersubtype BF recombinants of HIV-1 in a population of injecting drug users in Argentina. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2004;36:630-636.
- Pando MA, Berini C, Bibini M, Fernández M, Reinaga E, Maulen S, Marone R, Biblione M, Montano SM, Bautista CT, Weissenbacher M, Sánchez JL Ávila M. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections among female commercial sex workers in Argentina. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005 (en prensa).
- Weissenbacher M, De Salvo C, Pando MA, Feola M, Lado I, Montano S, Sánchez J, Ávila MM. HIV-1 Infection in patients with tuberculosis in Buenos Aires, Argentina. II Foro VIH/SIDA/ITS de América Latina el Caribe, 7-12 de abril de 2003, La Habana, Cuba. Programa Científico 257-T4-601 (poster).
- Ávila MM, Pando MA, Maulen S, Marone R, Duranti R, Russell K, Sánchez JL, Weissenbacher M. HIV prevalence and incidence in men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina. II Foro VIH/SIDA/ITS de América Latina el Caribe, 7-12 de abril de 2003, La Habana, Cuba. Programa Científico 252-T4-606 (poster).
- Weissenbacher M, Martínez Peralta L, Casco R, Benetucci J, Losso M, Cahn P, Casiro A, Sosa Estani, S. Seroprevalencia de infección por HIV-1 y sífilis y su asociación con conductas de riesgo en personas heterosexuales que consultaron por una ETS en cinco hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. II Foro VIH/SIDA/ITS de América Latina el Caribe, 7-12 de abril de 2003, La Habana, Cuba. Programa Científico 255-T4-620 (poster).
- Vila M, Martínez Peralta L, Radulich G, Rey J, Rossi D, Sosa Estani S, Vivas L, Weissenbacher M. Infección por el virus de la hepatitis C y factores de riesgo asociados en usuarios de drogas inyectables del conurbano bonaerense. XII Congreso Argentino de Hepatología, 1-4 de julio de 2003. Buenos Aires, Argentina. Resúmenes 0-23 (comunicación oral).
- Ávila MM, Pando MA, Martínez Peralta L, Maulen S, Rossi D, De Salvo C, Rey J, Benetucci J, Casco R, Losso M, Casiro A, Cahn P, Montano OS, Sánchez J Weissenbacher M. Prevalence and incidence of HIV, HBV and HCV among At-risk groups in Argentina. AIDS Vaccine 2003 Conference, 18-21 septiembre de 2003. New York, USA. Program & Abstracts 60, pag 63 (comunicación oral).
- Rossi D, Radulich G, Muzzio E, Naveira J, Rey J, Griemberg G, Cuchi P, Martínez Peralta L, Sosa Estani S, Weissenbacher M. Factores de riesgo e infecciones con HIV, HBV, HCV y sífilis en usuarios de cocaína no inyectable de Buenos Aires. VI Congreso Argentino de SIDA, 20-23 de noviembre de 2003. Buenos Aires, Argentina. Libro de Resúmenes, 257, pag 104 (poster).
- Weissenbacher M, Casco R, Reboredo G, Benetucci J, Bermejo A, Losso M, Cahn P, Rodríguez E, Casiro A, Sosa Estani S, Martínez Peralta L. Prevalence of HIV and STI in five hospitals from Buenos Aires, Argentina. 8th World STI/AIDS Congress, 40th IUSTI World General Assembly, XIV Panamerican STI/AIDS Congress. 2-5 de diciembre de 2003, Punta del Este, Uruguay. Final Program and Abstracts, 42, pag 112 (comunicación oral).
- Weissenbacher MC, Rossi D, Radulich G, Muzzio E, Naveira J, Rey J, Sosa Estani S, Cuchi P, Vázquez E, Martínez Peralta L. Multiple infections among non-injecting cocaine users in Argentina. 8th World STI/AIDS Congress, 40th IUSTI World General Assembly, XIV Panamerican STI/AIDS Congress. 2-5 de diciembre de 2003, Punta del Este, Uruguay. Final Program and Abstracts, 158, pag 183 (comunicación oral).
- Ávila MM, Pando MA, Martínez Peralta L, Weissenbacher M. Surveillance studies for viral hepatitis infection in HIV vulnerable populations, Buenos Aires, Argentina, 2000-2003. First International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. 2-4 diciembre de 2004, Amsterdam, Netherlands.
- Segura M, Ávila MM, Pando MA, Marone R, Sosa Estani S, Fernández M, Maulen S, Sánchez J, Weissenbacher M.

- Clinical and socioepidemiological characteristics of 12 HIV recent infections in the MSM Buenos Aires cohort, Argentina. The 3rd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment. 24-27 julio de 2005, Río de Janeiro Brasil. (poster).
17. Segura M, Sosa Estani S, Marone R, Pando MA, Rey J, Duranti R, Sánchez J, Weissenbacher M, Ávila MM. Buenos Aires cohort of men who have sex with men: recruitment, retention and seroincidence of HIV and Other Sexually-transmitted Infections. The 3rd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment. 24-27 de julio de 2005, Río de Janeiro Brasil. (poster).
18. Vignoles M, Ávila MM, Martínez Peralta L, Pando MA, Sheppard H, Maulen S, Radulich G, Rossi D, Muzzio E, Benetucci J, Weissenbacher M. HIV seroincidence estimates among vulnerable populations in Buenos Aires using a serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion. The 3rd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment. 24-27 de julio de 2005, Río de Janeiro Brasil (comunicación oral).

Epidemiología de la coinfección HIV-HCV

Eduardo Fassio, Karla Bendezú, Jorge Quarleri

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

La prevalencia de la infección HCV en pacientes con infección HIV es usualmente muy elevada y relacionada con las vías de transmisión más frecuentes que son compartidas por ambos virus,^{1,2} aunque existen algunas diferencias: mientras que el HCV es más transmisible a través de sangre contaminada (transfusión, uso de drogas endovenosas y accidente profesional con aguja, entre otros), el HIV lo hace más eficientemente por vía sexual y perinatal. De acuerdo a estos antecedentes, la prevalencia de HCV en una población dada en individuos con infección HIV es variable en relación a la proporción de los distintos grupos de riesgo involucrados: historia pasada o presente de adicción a drogas endovenosas (UDIVs), homosexuales o individuos que tienen a la transmisión heterosexual como factor más probable; y oscila entre un 23% y más del 60%, en las diversas series publicadas.³⁻⁸ En Estados Unidos de América (EUA), se han publicado porcentajes que oscilan entre 33% y 45%^{4,6} mientras que en España, donde predomina el grupo de UDIVs, la proporción de coinfección con HCV excede al 60%.⁷⁻⁹

En nuestro medio, un estudio multicéntrico investigó la prevalencia de los marcadores serológicos de virus hepatotropos (HAV, HBV, HCV, HDV y HEV) en 484 pacientes con infección HIV consecutivos y no seleccionados (ya que fueron incluidos a partir de consultorios de Infectología) de los hospitales Posadas, Fernández y Muñiz (359 de género masculino, edad mediana 29 años, UDIVs 48%, 29% con probable transmisión heterosexual y 20% homosexuales).¹⁰ Se comparó la prevalencia global de los diferentes marcadores con la de donantes de sangre del área de la ciudad de Buenos Aires y, además, entre los principales grupos de riesgo. Se observó anti HBc en 58.5%, HBs Ag en 14.5% y anti HCV en 58.5% de los pacientes con infección HIV, porcentajes significativamente mayores que los del grupo control (3.2, 0.5 y 1.0%, respectivamente).¹⁰ Entre los grupos de riesgo, la prevalencia de anti HCV fue de 92.3% en UDIVs, significativamente mayor que en homosexuales (14.1%); ($p=0.0000$).¹⁰ En este estudio no se efectuaron exámenes con técnicas de PCR, lo que pudo haber ocasionado una

subestimación de la prevalencia de HCV. Esta diferencia significativa en las tasas de coinfección entre los principales grupos de riesgo coincide con la descrita en otros países: en EUA y en España se ha referido anti HCV (+) en 85 y 96% de los UDIVs, respectivamente y en 10 y 6% de los homosexuales, respectivamente.^{6,9} En otro estudio en nuestro medio, que incluyó a 250 pacientes con infección HIV, en la provincia de Santa Fe (UDIVs 37%, probable contagio heterosexual 34% y homosexuales 20%) se demostró coinfección con HCV en 48% de la población total: 85% entre los UDIVs y 17% entre los homosexuales.¹¹ Además, se analizó la prevalencia relativa de los genotipos del HCV en 105 casos, hallándose el genotipo 1 en 72%, el 3 en 21% y el 2 en 7%.¹¹

Múltiples estudios han demostrado que en pacientes con infección HIV que tienen al uso de drogas endovenosas como su factor de riesgo para la infección, la mayoría de ellos tienen coinfección con HCV.⁶⁻¹² Además, se ha descrito en los pacientes coinfectados HIV-HCV un aumento en los niveles séricos de HCV RNA con respecto a los pacientes monoinfectados,^{13,14} en relación inversa con el descenso en los recuentos de CD4+.^{13,15} Este incremento en los niveles de viremia del HCV podría tener implicancias epidemiológicas y traducirse en una mayor capacidad de transmisión del virus a través de vías habitualmente poco eficientes, como la vertical (de madres embarazadas infectadas a sus hijos), o la sexual. En el caso de la transmisión vertical, estudios previos en pacientes monoinfectadas ya habían mostrado que el riesgo está relacionado con los títulos de HCV RNA en la madre.^{16,17} Las tasas globales de transmisión vertical del HCV oscilan de 5 a 12%, pero si la madre no tiene viremia detectable, el riesgo es casi nulo.^{16,18} En cambio, Ohto y col, observaron que 7 de 14 (50%) madres con niveles muy altos de viremia transmitieron la infección HCV a sus hijos.¹⁶ Posteriormente, otros estudios afirmaron que la coinfección con HIV aumenta el riesgo de transmisión vertical del HCV,¹⁹⁻²² que oscila de 3 a 5% en los casos de madres monoinfectadas y de 15 a 22% en aquellos coinfectadas.¹⁹⁻²² Sin embargo, un factor que puede causar confusión es que una gran proporción de las madres coinfectadas tienen historia de uso de drogas endovenosas, hecho que también ha sido propuesto como una variable que aumenta la transmisión perinatal del HCV. En el estudio más importante sobre transmisión vertical del HCV realizado hasta la fecha, que analizó a

1372 pares consecutivos de madres-hijos en 24 centros de Italia, Resti y col, hallaron que tanto la coinfección con HIV como la historia de adicción endovenosa estaban asociados a la transmisión del HCV en el análisis univariado.¹⁸ Otros factores investigados, como el parto vaginal o el tipo de alimentación (lactancia versus fórmula) no fueron asociados a la transmisión. Sin embargo, la historia de uso de drogas endovenosas fue el único factor que persistió como significativo en el análisis multivariado ($p=0.0003$).¹⁸

La transmisión sexual del HCV ha sido demostrada en reportes de casos donde se ha confirmado la seroconversión de la pareja del caso índice y la secuenciación del HCV RNA ha mostrado un alto grado de homología entre ambas cepas. Sin embargo, el riesgo es usualmente bajo y difiere de acuerdo a si se trata de parejas monogámicas estables, donde la incidencia es de 0 a 0.6% por año; o de personas con múltiples parejas o en riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual, cuya incidencia es de 0.4 a 1.8% por año.²³ Además, en las parejas anti HCV (+) de casos índice, antes de considerar a un caso como de probable transmisión sexual se deben excluir otros factores de riesgo que pueden coexistir, como el uso de drogas endovenosas. Finalmente, se deberían realizar estudios virológicos adecuados para confirmar que ambos miembros de la pareja están infectados por el mismo virus. Esto ha sido demostrado en un estudio de 24 parejas heterosexuales con ambos miembros anti HCV (+).²⁴ Se observó que sólo 12 de las 24 parejas tenían genotipos concordantes (7 tenían genotipos discordantes y 5 fueron no tipificables). Entre las 7 parejas concordantes en que se analizó la secuencia de nucleótidos de la región hipervariable E2, sólo 3 tenían cepas altamente homólogas compatibles con un evento de transmisión.²⁴ De modo que la tasa de transmisión sexual es sobrestimada si se analiza sólo la presencia de anticuerpos o viremia. Teniendo en cuenta estas limitaciones, estudios de tipo casos-control han encontrado que las parejas de pacientes coinfectados HIV-HCV tienen una mayor prevalencia de anti HCV (3-15%) que las de pacientes monoinfectados con HCV (0-5%),²⁵⁻²⁷ por lo que se ha sugerido que la coinfección HIV-HCV puede asociarse a un mayor riesgo de transmisión sexual del HCV.²³

Referencia

1. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:93-98.
2. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003;138:197-207.
3. Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, et al. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol* 1997;27:18-24.
4. Staples CT, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999;29:150-154.
5. 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.
6. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002;288:199-206.
7. Macías J, Pineda JA, Leal M, et al. Influence of hepatitis C virus infection on the mortality of antiretroviral-treated patients with HIV disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:167-170.
8. Roca B, Suárez I, González J, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect* 2003;47:117-124.
9. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:340-348.
10. Fainboim H, González J, Fassio E, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hep* 1999;6:53-57.
11. Fay F, Benetti S, Campodónico M, et al. Prevalencia de infección por HCV en pacientes infectados por HIV en una provincia argentina: distribución de genotipos del HCV en pacientes coinfectados de distintas poblaciones de riesgo. *Acta Gastroenterol Latinoamer* 2005;35:S61.
12. Mohsen AH, Murad S, Easterbrook PJ. Prevalence of hepatitis C in an ethnically diverse HIV-1-infected cohort in south London. *HIV Medicine* 2005;6:206-215.
13. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie, AM, et al. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood* 1994;84:1020-1023.
14. Cribier B, Rey D, Schmitt C, et al. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995;9:1131-1136.
15. Ghany MG, Leisinger C, Lagier R, et al. Effect of human immunodeficiency virus infection on hepatitis C virus infection in hemophiliacs. *Dig Dis Sci* 1996;41:1265-1272.
16. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994;330:744-750.
17. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994;169:638-641.
18. Resti M, Azzari C, Galli L, et al. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002;185:567-572.
19. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995;345:289-291.
20. Thomas DL, Villano SA, Riestler KA, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and infants transmission study. *J Infect Dis* 1988;177:1480-1488.
21. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1997;25:1121-1124.
22. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L, et al. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology* 1998;41:208-212.
23. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:99-105.
24. Zylberberg H, Thiers V, Lagorce D, et al. Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis C virus. *Gut* 1999;45:112-116.
25. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991;115:764-768.
26. 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.
27. Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, et al. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. *J Infect Dis* 2000;181:1475-1478.

Virus HCV

Aspectos virológicos y diagnóstico de laboratorio

Jorge González, Fabián Fay

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

ASPECTOS VIROLÓGICOS

El HCV es el único miembro del género Hepacivirus dentro de la familia Flaviviridae. Es un virus envuelto de 55-65 nm de diámetro cuyo genoma está constituido por una única hebra de RNA de polaridad positiva de 9600 nucleótidos (es decir, que tiene capacidad de ser traducido como un RNA mensajero) y que se caracteriza por su alta variabilidad genómica.¹ La organización genómica comprende dos regiones flanqueantes no codificantes altamente conservadas en los extremos 5' (contiene el IRES) y 3' que encierran un único marco de lectura abierto, para las proteínas estructurales (C-E1-E2) –en el extremo 5'– y para las no estructurales (NS2-NS3-NS4-NS5) en el extremo 3'. Las relaciones filogenéticas establecidas a partir del análisis de secuencias genómicas completas o parciales distribuidas alrededor del mundo, permitieron la identificación de seis grupos mayores llamados clados numerados del 1 al 6, los que a su vez –algunos de ellos– incluyen más de un tipo (genotipo) y dentro de éstos un largo número de subgrupos (subtipos) identificados como 1a, 1b, 1c, ..., 2a, 2b, 2c, etc. Los clados difieren, entre sí, entre 31 y 34% en sus secuencias nucleotídicas, mientras que entre los subtipos alcanza un 20 a 23%, con importantes diferencias de acuerdo a la región genómica considerada.^{3,4} Los humanos constituyen el único huésped natural del HCV. Recientemente, se ha comunicado la disponibilidad de un sistema eficiente para el cultivo celular que, junto a modelos animales más versátiles para estudios de proliferación viral, permitirán mejorar el conocimiento de la virología molecular.^{37,38} No obstante, todavía el estudio y comprensión de la replicación y persistencia viral como así también el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos antivirales y vacunas están en etapas de revisión y profundización del conocimiento.³³ Mientras tanto se han desarrollado sistemas alternativos de estudio [cDNA infectivo; expresión de producto subgenómico de proteínas NS (replicones), partículas símil

virus (VLP), entre otros] que han permitido un gran avance en el conocimiento de dichos aspectos.^{33,35-36} Distintos receptores celulares están involucrados en la unión y entrada del virus a la célula hospedadora.^{5,6} Entre ellas se incluyen CD81 en linfocitos y proteínas de la superficie celular involucradas en la internalización de lipoproteínas –como el receptor de LDL y de clase B tipo I– en hepatocitos. Se propuso que mucopolisacáridos con un alto grado de sulfatación (heparán sulfato) podrían servir como sitios iniciales de absorción para el HCV, desde los cuales el virus sería transferido a alguno de los receptores antes mencionados, promoviendo la entrada del virus a la célula.⁷⁻¹⁰ El complejo de glicoproteínas de envoltura E1-E2 se encuentra expresado en la superficie de la partícula viral, constituyendo el candidato natural de “ligando” viral para interactuar con los receptores celulares. Luego, el virus ingresaría a la célula por un mecanismo de endocitosis mediado por receptores, seguido de eventos de fusión de membranas entre la envoltura viral y cisternas endosómicas con un mecanismo pH dependiente. La cápside viral queda desnuda –por mecanismos no dilucidados– luego de su liberación en el citoplasma.¹¹⁻¹³ El genoma viral constituye el templado para la síntesis de sus copias genómicas, y además, es sustrato para la traducción de la poliproteína viral (PPV) que comienza con la interacción del IRES (región 5' NC) con los ribosomas y donde la región 3' NC jugaría un rol regulatorio muy importante. La PPV es procesada *co* y *post*-traducción por proteasas celulares y virales, dando lugar a 10 proteínas maduras. C, E1 y E2 son liberadas por acción de proteasas celulares, encontrándose separadas de las NS por un pequeño polipéptido de membrana llamado p7, postulado como “viroporina”, o canal iónico implicado en la liberación y maduración de la progenie viral.² La asociación del *Core* (C) maduro con las moléculas de RNA genómico neosintetizadas, darán origen a las nucleocápsides nacientes del HCV.¹⁴⁻¹⁶ Experimentalmente se atribuye a la proteína C del HCV

un rol crucial en la patogénesis de la enfermedad hepática por su rol modulador en la transcripción de genes celulares, en la proliferación celular, en el metabolismo lipídico, en la muerte celular y en la respuesta inmune.^{31,34} Las proteínas NS2, 3, 4A, 4B, 5A y 5B se escinden por proteólisis autocatalítica (NS2-NS3) o mediada por la proteasa viral NS3. La estructura tridimensional de ésta fue dilucidada, contribuyendo para el desarrollo de inhibidores específicos de su acción como antivirales. A NS3 se atribuyen, además, funciones de helicasa y NTPasa. Las restantes proteínas NS tienen otras funciones asignadas; entre ellas, la NS5B constituye la RNA polimerasa RNA-dependiente viral, la NS5A regularía la función de la NS5B y se le atribuyen, además, propiedades patogénicas tales como inhibición de las acciones antivirales de los interferones (IFNs), activación transcripcional, regulación del crecimiento celular y desencadenamiento de cascadas de señalización intracelular.^{17,18,32} Las proteínas NS (desde NS3 a NS5B) han sido asociadas a la formación de un complejo de replicación (CR) tras su íntima vinculación con membranas de cisternas celulares (RE y Golgi) en las que se advierte redistribución de lípidos. De este modo, estos CR constituyen sitios de membranas citoplasmáticas enriquecidos en esfingolípidos y colesterol que forman “balsas” lipídicas (*rafts*) asociados con proteínas virales NS capaces de englobar y proteger el genoma viral, en el que puede llevarse a cabo la replicación del material genómico a manos de NS5B.^{14,15} Para una eficiente y completa liberación por brotación de la progenie viral serían necesarios, además de los virales, factores celulares aún no identificados. La replicación del HCV es extremadamente rápida (~1012 viriones/día), resultando en 106 equivalentes genómicos detectables en suero 1 a 2 semanas postexposición. Distintas publicaciones sugieren que el HCV no es citopático *per se*. La esteatosis es la única lesión que puede adjudicarse a la acción directa del virus.^{29,30} Los mecanismos que sostienen la persistencia del HCV *in vivo* son aún ambiguos, e involucran (i) la evasión a la vigilancia inmune y (ii) la infección extrahepática.¹⁹⁻²¹ Entre los primeros se incluyen las estrategias virales para contrarrestar la acción antiviral de los IFNs (factor 3-regulador del IFN -IRF-3-, la proteína-quinasa RNA dependiente -PKR-, entre otras). El único blanco viral de anticuerpos neutralizantes identificado es la región hipervariable 1 (HVR-1), localizado en el extremo amino de E2. Ésta exhibe una alta variabilidad antigénica (cuasies-

pecies) que contribuye a escapar de la acción de los anticuerpos.²⁸ Alternativamente, mutaciones en los epitopes reconocidos por células T contribuirían en el mismo sentido.²²⁻²⁵ Factores como la baja inmunogenicidad del HCV *in vivo* y el efecto inmunosupresor de proteínas virales, favorecen la persistencia.²⁶⁻²⁸ La capacidad para establecer infección en tejidos extrahepáticos -particularmente linfoides- es *per se* otro fenómeno que sostiene la persistencia.

Referencias

1. Lindenbach BD and Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Lippincott Williams and Wilkins, eds Fields Virology; 2001;p991-1041.
2. Op De Beeck A, et al. Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins. J Gen Virol 2001;82:2589-2595.
3. Nobuyuki Kato. Molecular virology of hepatitis C virus. Review. Acta Med Okayama 2001;55:133-159.
4. Roingard P, et al. Hepatitis C virus ultrastructure and morphogenesis. Biology of the cell 2004;96:103-108.
5. Penin F, et al. Conservation of the conformation and positive charges of hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein hypervariable region 1 points to a role in cell attachment. J Virol 2001;75:5703-5710.
6. Barth H, et al. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. J Biol Chem 2003;278:41003-41012.
7. Agnello V, et al. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:12766-12771.
8. Pileri P, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 1998;282:938-941.
9. Barth H, et al. Cellular binding of Hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface Heparan sulfate. J Biol Chem 2003;278:41003-41012.
10. Bartosch B. et al. Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor J 2003;278:41624-41630.
11. Hsu M. et al. Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:7271-7276.
12. Lozach PY, et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. J Biol Chem 2003;278:20358-20366.
13. Saunier B, et al. Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C virus structural proteins in cultured human hepatocytes. J Virol 2003;77:546-559.
14. Moradpour D, et al. Insertion of green fluorescent protein into nonstructural protein 5A allows direct visualization of functional hepatitis C virus replication complexes. J. Viro-

- logy 2004;78:7400-7409.
15. Aizaki H, et al. Characterization of the Hepatitis C virus RNA replication complex associated with lipids rafts. *Virology* 2004;324:450-461.
 16. Spahn CM, et al. Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40S ribosomal subunit. *Science* 2001;291:1959-1962.
 17. Pawlotsky JM, et al. The non-structural 5A protein of hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 1999;6:343-356.
 18. Egger D, et al. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J Virol* 2002;76:5974-5984.
 19. Thimme R, et al. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15661-15668.
 20. Su AI, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15669-15674.
 21. Jinushi M, et al. Critical role of MHC class I-related chain A and B expression on IFN-alpha-stimulated dendritic cells in NK cell activation: impairment in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2003;170:1249-1256.
 22. Tseng CT and Klimpel GR. Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibits natural killer cell functions. *J Exp Med* 2002;195:43-49.
 23. Crotta S, et al. Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *J Exp Med* 2002;195:35-41.
 24. Foy E, et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science* 2003;300:1145-1148.
 25. Blindenbacher A, et al. Expression of hepatitis C virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice. *Gastroenterology* 2003;124:1465-1475.
 26. Bertoletti A Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology* 2003;38: 4-13.
 27. Lechner F, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000;191:1499-1512.
 28. Erickson AL, et al. The outcome of hepatitis C virus infection is predicted by escape mutations in epitopes targeted by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 2001;15:883-895.
 29. Perlemuter G, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002;16:185-194.
 30. Serfaty L, et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C *J Hepatol* 2001;34:428-434.
 31. Ray RB, et al. Hepatitis C virus core protein promotes immortalization of primary human hepatocytes. *Virology* 2000;271:197-204.
 32. Park JS, et al. Hepatitis C virus nonstructural protein NS4B transforms NIH3T3 cells in cooperation with the Ha-ras oncogene. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267:581-587.
 33. Grakoui A, et al. Bad time for Bonzo? Experimental models of Hepatitis C virus infection, replication and pathogenesis. *Hepatology* vol 2001;33:489-495.
 34. Moriya K, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998;4:1065-1067.
 35. Pietschmann T and Bartenschlager R. Tissue culture and animal models for hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2003;7:23-43.
 36. Bartenschlager R. The hepatitis C virus replicon system: From basic research to clinical application. *Journal of Hepatology* XX 2005;1-7.
 37. Zhong J*†, Gastaminza P*†, Cheng G*, Kapadia S*, Kato T‡, BurtonDR†, Wieland S*, Uprichard SL*, Wakita T‡, and Chisari FV.* Robust hepatitis C virus infection in vitro, *PNAS* 2005; 102:9294-9299.
 38. Bartenschlager R* and Pietschmann T. Efficient hepatitis C virus cell culture system: What a difference the host cell makes, *PNAS* 2005;102:9739-9740.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HCV

Detección de anticuerpos anti HCV (ELISA):

Evalúa la respuesta inmunológica humoral del paciente infectado contra proteínas virales del HCV mediante ELISA. Es la primera prueba de laboratorio a solicitar ante la sospecha de infección por HCV y la determinación obligatoria a utilizar para el tamizaje de bancos de sangre. Detecta anticuerpos de clase IgG, lo que explica la existencia de un período de ventana serológico (variable de un paciente a otro, en general de 1 a 3 meses, pudiendo llegar hasta 6 meses). Un resultado positivo indica el contacto actual o pasado del sistema inmune del paciente con el HCV, impidiendo su utilización como marcador de infección aguda, salvo que se documente su seroconversión. La determinación de anticuerpos de tipo IgM no se utiliza, debido a su baja sensibilidad y especificidad.¹⁻⁴ En pacientes coinfectados con HIV y otras poblaciones inmunosuprimidas puede no detectarse anticuerpos anti HCV aunque exista infección, usualmente asociado a un bajo recuento de linfocitos CD4+.^{5,6} El informe de este ensayo debe indicar la relación de positividad del resultado y los valores mínimo y máximo de referencia de dicha relación ya que pueden variar en función de cada marca comercial. Valores con una relación de positividad bajos (menores de 2 a 3.8, según el ensayo utilizado) podrían representar resultados falsos positivos, dependiendo de la población en estudio (conductas de riesgo, población general, hemodonantes y hemodializados, entre otros) y el contexto clínico del paciente.^{7,8}

Detección de anticuerpos anti HCV (RIBA-LIA)

Es un ensayo suplementario al de ELISA que permite discriminar antígenos virales específicos, blancos de la respuesta inmunológica detectada en el ELISA. Para ello, los antígenos virales son fijados a un soporte (nitrocelulosa-nylon) sobre el cual se capturan los anticuerpos del paciente. Dichos antígenos son de origen recombinante en el RIBA (*Recombinant Immuno Blotting Assay*) o sintético en el LIA (*Linear Immuno Blotting Assay*). Los antígenos presentes incluyen regiones estructurales y no estructurales.

Su aplicación en la práctica clínica es limitada. Su utilidad se restringe a:

- Confirmar un resultado positivo de ELISA de baja relación de positividad.

- Confirmar un resultado positivo de ELISA de baja relación de positividad con viremia no detectable. En pacientes coinfectados con HIV puede ser importante su realización, en aquellos casos con anti HIV (+), anti HCV (+) y HCV RNA cualitativo negativo.

Un resultado por RIBA o LIA negativo en pacientes con ELISA positivo indicaría un resultado falso positivo de este último. Un resultado por RIBA o LIA positivo, con al menos 2 determinaciones de viremia no detectables, sugiere fuertemente que la infección por HCV fue resuelta.

Resultados indeterminados plantean la necesidad de repetir la detección de viremia y/o la detección de anticuerpos en una nueva muestra a los 30 a 45 días.^{2-4,9}

Detección cualitativa de HCV RNA en suero o plasma

Consiste en determinar la existencia de RNA del HCV en suero o plasma mediante retrotranscripción de la región 5' no codificante del virus (5' NC), seguida de una amplificación génica por reacción en cadena de la polimerasa anidada (RT-nested PCR).

Existen métodos no comerciales (*in house*) y comerciales que utilizan procedimientos manuales o automatizados de RT-PCR o reacciones derivadas de la primera. El ensayo sólo arroja resultados Positivo o No detectable. Debe informarse la sensibilidad (límite inferior de detección) del ensayo contra un estándar internacional de HCV RNA. La mayoría de los métodos comerciales actuales tienen sensibilidades entre 25 y 50 UI/ml.^{2,3,10-11}

Aplicaciones:

- Determinar la presencia de viremia en pacientes con anticuerpos anti HCV positivo (EIA).

- Definición de infección por HCV en hepatitis agudas durante el período de ventana.

- Definición de infección por HCV en pacientes inmunosuprimidos anti HCV negativo.

- Investigación de transmisión vertical de HCV en hijos de madres seropositivas.

- Descarte de sangre y hemoderivados con infección por HCV.

- Confirmar replicación viral antes del inicio del tratamiento antiviral.
- Evaluar respuesta virológica al tratamiento antiviral.

Determinación del genotipo del HCV

Para la definición del genotipo del HCV predominante en el paciente infectado se utiliza la clasificación de Simmonds.¹²⁻¹⁵ No se ha demostrado que el genotipo es un factor determinante en la historia natural de la enfermedad. Su utilización sólo se aplica a pacientes que recibirán terapia antiviral, ya que es un factor predictivo de respuesta al tratamiento y define la duración del mismo.¹⁶⁻¹⁸ Para ello, es imprescindible realizar esta determinación antes de iniciar la terapia.

Los métodos que pueden utilizarse son: Secuenciación, RFLP (polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción) o LiPA (*Linear Immuno Probe Assay*) basados en el análisis de la región 5' NC del virus para la definición del genotipo.¹⁹⁻²³

Todos los métodos involucran una PCR previa, por lo que sólo puede determinarse en pacientes víremicos. Rara vez se detectan infecciones mixtas (más de un genotipo presente: 1-4% de los ensayos realizados).

Determinación de carga viral de HCV RNA

Consiste en la cuantificación de la cantidad de virus circulante en sangre del paciente infectado. Sólo son utilizables métodos comerciales validados internacionalmente que expresen sus resultados en UI/ml contra el estándar de la Organización Mundial de la Salud.^{10,25} En la Argentina se encuentran aprobados por la ANMAT los siguientes métodos: Versant Quantiplex HCV RNA v 3.0 (Bayer Diagnostics®), Amplicor HCV Monitor v 2.0 (Roche Diagnostics®), (Manual/Cobas) y NASBA HCV cuantitativo (Biomérieux®).

El informe debe especificar el método y el rango de medición. La importancia del valor de la carga viral obliga a realizar las diluciones necesarias hasta llegar al valor específico de dicha viremia (no se recomienda expresar los resultados elevados de viremia como mayor al límite máximo de detección). La comparación entre métodos presenta discrepancias, por lo que se sugiere utilizar siempre el mismo método, si se plantea su uso para el monitoreo intratratamiento.⁴ Se recomienda que el médico prescriptor del análisis indique la metodología a utilizar y el motivo de su solicitud (cuantificación pre-trata-

miento o intra-tratamiento).

La negatividad de la carga viral no implica necesariamente la ausencia de viremia ya que pueden existir pacientes con viremia no cuantificable por esta metodología, pero detectable por los ensayos cualitativos de mayor sensibilidad. No existe evidencia que relacione los valores de viremia con la historia natural de la enfermedad.

Su determinación sólo debe realizarse en pacientes que recibirán tratamiento antiviral y se aplica en la determinación basal pretratamiento e intratratamiento, como herramienta de evaluación de respuesta virológica temprana en la semana 12.

Se considera un factor predictivo positivo de respuesta virológica sostenida al tratamiento la negativización o la reducción de la viremia en al menos 2 log₁₀ a las 12 semanas de tratamiento, en aquellos pacientes con genotipo 1 y 4.^{4,16-18,24}

Referencia

1. Carithers RL Jr, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic Testing for Hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20:159-171.
2. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological test for Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S65-S73.
3. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, et al. What strategy should be used for diagnosis Hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-1702.
4. Strader DB, Wright T, Thomas DL and Seeff LB. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
5. Fainboim H, González J, Fassio E, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat* 1999;6:53-57.
6. Fay F, Campodonico M, Benetti S, Lejona S, Garcia Camacho G, Bortolozzi R, Gambino P, Amin M, Spoletti M y Fay O. Prevalencia de infección por HCV en pacientes infectados con HIV-1 en una provincia argentina: distribución de Genotipos del Virus de Hepatitis C en distintas poblaciones de riesgo. XIII Congreso Argentino de Hepatología, Buenos Aires, 10 al 13/6/2005.
7. Campodonico M, Fay F, García Camacho G, S. Benetti, S. Lejona, R. Giordano y O. Fay. Interpretación de los test de ELISA de HCV en grupos de baja prevalencia: alta proporción de resultados falsos positivos. XIII Congreso Argentino de Hepatología, Buenos Aires, 10 al 13/6/2005.
8. Algoritmo diagnóstico, College of American Pathologist (CAP), 2005.
9. Hoofnagle JH. Course and outcome of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl1): S21-S29.

10. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral Hepatitis. *Gastroenterology* 2003;122:1554-1568.
11. Puoti M, Zonaro A, Ravvaggi A, et al. Hepatitis C Virus RNA and antibody response in the clinical course of acute Hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992;16:877-881.
12. Simmonds P. Viral heterogeneity of the Hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(suppl 1):54S-60S.
13. Simmonds P, Smith DB, McOmish F, et al. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. *J Gen Virol* 1994;75:1053-1061.
14. Quarleri JF, Robertson BH, Mathet VL, et al. Genomic and phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from Argentine patients: a six-year retrospective study. *J Clin Microbiol* 2000;38:4560-4568.
15. Robertson BH, Myers G, Howards C, et al. Classification, nomenclature and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. *Arch Virol* 1998;143:2493-2503.
16. 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.
17. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for Chronic Hepatitis C: randomised study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
18. 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.
19. Ansaldo F, Torre F, Bruzzone BM, et al. Evaluation of a new Hepatitis C virus sequencing assay as a routine method for genotyping. *J Med Virol* 2001;63:17-21.
20. Blatt LM, Mutchnick MG, Tong MJ, et al. Assessment of Hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat* 2000;7:196-202.
21. Nolte FS, Green AM, Fiebelkorn KR, et al. Clinical evaluation of two methods for genotyping hepatitis C virus based on the analysis of 5' noncoding region. *J Clin Microbiol* 2003;41:1558-1564.
22. Ross RS, Viazov SO, Holtzer CD, et al. Genotyping of Hepatitis C virus isolates using CLIP sequencing. *J Clin Microbiol* 2000;38:3581-3584.
23. Stuyver L, Wyseur A, van Arnhem W, et al. Second generation line probe assays for Hepatitis C virus RNA genotyping. *J Clin Microbiol* 1996;34:2259-2266.
24. Schijman A, Colina R, Mukomolov S, et al. Comparison of hepatitis C viral loads in patients with or without coinfection with different genotypes. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:433-435.
25. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *VoxSang* 1999;76:149-158.

Virus HIV

Aspectos virológicos y diagnóstico de laboratorio

Manuel Gómez Carrillo, Belén Bouzas, Luisa Sen

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Infección por HIV

Una de las características que presenta la infección por HIV-1 es su curso variable,¹ debido a las complejas interacciones entre el virus y su hospedador. Desde el punto de vista virológico, la alta tasa de replicación, los errores acumulados por la acción de la

transcriptasa reversa (TR) y la integración del genoma viral (provirus), permiten una rápida acumulación de variantes que le otorga a la infección una dinámica que la caracteriza.^{2,3}

Durante la infección primaria, la replicación viral suele ser importante y es acompañada con un des-

censo transitorio de las células CD4+. El mayor deterioro se produce durante los 160 primeros días tras la infección (reducción de 5,2 células/mm³ semanalmente).⁴ En muchas ocasiones esta etapa acompaña al “síndrome retroviral agudo” que se autolimita a las pocas semanas.^{5,6} Algunos autores concluyen que en los 30 primeros días tras la infección existe una gran variabilidad en los niveles de carga viral.⁴ Entre las 2 y 6 semanas post-infección se producen tanto la seroconversión, en la cual se hacen evidentes los anticuerpos específicos, como la respuesta citotóxica específica.

El período asintomático es generalmente prolongado en el tiempo y está relacionado con un estado de equilibrio estacionario entre la replicación viral, la viremia resultante y el recambio de las poblaciones celulares susceptibles.⁷⁻⁹ Durante este estado la tasa de infección de nuevas células es similar a la tasa de recambio o muerte de las células ya infectadas, siendo la viremia el resultado de este balance.^{7,10} De mantenerse con bajos niveles de viremia, el desarrollo de la enfermedad se espera a largo plazo.¹¹⁻¹³ Durante este período, un aumento importante de la carga viral es predictivo de la depleción de linfocitos T CD4+ y por consiguiente de un deterioro del sistema inmunológico.

Diagnóstico de la infección por HIV

En las últimas dos décadas se han realizado importantes avances en el desarrollo de las técnicas de laboratorio para el diagnóstico y monitoreo de la infección por HIV. En lo referente al diagnóstico, aún cuando han transcurrido 20 años desde el desarrollo de los primeros ensayos de ELISA, el diagnóstico de la infección por HIV mantiene el mismo criterio de basarse en la detección de anticuerpos específicos con técnicas de tamizaje o *screening* (ELISA, aglutinación, etc.) y de confirmación (*Western blot*).

Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de equipos de tamizaje con mayor sensibilidad y especificidad, en base a modificaciones en la presentación antigénica y en la posibilidad de detectar IgM e IgG en forma simultánea (ELISA de 3ra generación) o la detección de anticuerpos y antígeno p24 en el mismo ensayo (ELISA de 4ta generación). Estos avances han obligado a interpretar los resultados del *Western blot* más cuidadosamente teniendo en cuenta que este último posee menor sensibilidad y no detecta IgM.

Los avances tecnológicos en las técnicas de biolo-

gía molecular han aportado estrategias de gran valor en situaciones especiales, tal como es el diagnóstico de la infección perinatal y el seguimiento y monitoreo de pacientes. Su uso para el diagnóstico en adultos, especialmente cuando los métodos convencionales no brindan la información buscada, debe ser considerado en forma criteriosa.

Recomendaciones

- El algoritmo de diagnóstico debe realizarse mediante la utilización de técnicas de tamizaje (ELISA, aglutinación, etc.) en una etapa primaria. Todo resultado reactivo, inconclusivo o resultados discordantes (cuando más de un método de tamizaje es empleado), debe confirmarse por técnicas suplementarias (*Western blot* o LIA).

- Ante la utilización de ELISAs de 3ra y 4ta generación con resultados reactivos y frente a un ensayo confirmatorio negativo se recomienda evaluar la posibilidad de una seroconversión temprana mediante el seguimiento a través de muestras ulteriores.

- El diagnóstico de la infección por HIV se obtendrá mediante un resultado positivo por *Western blot* o LIA. El detalle de las bandas y el criterio de positividad deben estar explicitados en el informe. Se recomienda adoptar el criterio del CDC/ASTPHLD¹⁴ que establece como resultado positivo la presencia de al menos dos de las siguientes tres bandas: p24, gp41 y gp160/120.

- Aquellos resultados en los cuales la presencia de bandas no completan el criterio de positividad descrito deberán informarse como indeterminados. Se recomienda el seguimiento de estos pacientes con el fin de descartar una seroconversión, repitiendo el ensayo de confirmación con nuevas muestras a partir de los 10 días.

Tanto para los casos de *Western blot* negativo como para los indeterminados independientemente la necesidad del estudio a través de muestras sucesivas no excluye la decisión del laboratorio de incluir estudios suplementarios como detección de Agp24 y/o detección de ácidos nucleicos. En cualquiera de las situaciones mencionadas los estudios serológicos finalizarán al momento de que en el *Western blot* se complete el criterio de positividad. Es aconsejable que el laboratorio informe de todos los estudios realizados al médico solicitante.

- En pacientes sin antecedentes clínicos de infección primaria, el mantenimiento de un status serológico indeterminado por más de 6 meses podrá ser

considerado negativo siempre que el paciente no presente antecedentes de riesgo certero para la infección por HIV, y en ausencia de resultados positivos en ensayos de antigenemia y ácidos nucleicos.

- El empleo de tests rápidos es aconsejable para aquellas situaciones de intervención (ej: exposición accidental, parto de embarazos no controlados). En general estos ensayos tienen una sensibilidad y especificidad comparable con los ELISAS de tercera generación. Dado que su sensibilidad durante la seroconversión es menor, el uso de los tests rápidos no excluye el estudio posterior mediante el algoritmo convencional.

Ensayos de cuantificación viral

La detección cuantitativa de RNA de HIV en muestras de plasma humano es un marcador pronóstico de la infección por HIV, empleado además en el monitoreo de la eficacia del tratamiento anti-Retroviral. Esta cuantificación de ácidos nucleicos es conocida como “carga viral” y expresada habitualmente en N° de copias/ml y su equivalencia en \log_{10} . Los métodos para el dosaje de carga viral plasmática varían en diseño y principio de la técnica que utilizan, además de poseer rangos de cuantificación diferentes.

Recomendaciones

- Es aconsejable el seguimiento por una misma técnica teniendo en cuenta la diferencias encontradas entre los distintos métodos, para lo cual es necesario referenciar la técnica por la cual el paciente ha sido monitoreado.

- En el informe deberá figurar la técnica empleada como así también el rango de cuantificación de la misma. El resultado deberá expresarse en copias/ml y en \log_{10} .

- No es aconsejable el empleo rutinario de estas técnicas para el diagnóstico de la infección, ya que las mismas no han sido desarrolladas y evaluadas para tal fin.

Referencia

1. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci A. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:327-335.
2. Coffin J. HIV dynamics population in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. *Science* 1995;267:483-489.
3. Ho D, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type-1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989;321:1621-1625.
4. Schacker T, Hughes J, Shea T, Coombs R, Corey L. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Annals Of Internal Medicine*, 15 April 1998.
5. Cooper D, Gold J, Maclean P, et al. Acute Aids retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;1:537-540.
6. Ho D, Sarngadharan M, Resnick L, et al. Primary Human T-Lymphotropic Virus Type-III Infection. *Ann Intern Med*. 1985;103:880-883.
7. Coffin J. Hiv dynamics population in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. *Science* 1995;267:483-489.
8. Embretson J, Zupancic M, Ribas J, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by Hiv during the incubation period of Aids. *Nature*. 1993;362:359-362.
9. Winters M, Tan L, Katzenstein D, et al. Biological variation and quality control of plasma human immunodeficiency virus Type 1 RNA quantitation by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1993;31:2960-2966.
10. Haase A, Henry K, Zupancic M, et al. Quantitative image analysis of Hiv-1 infection in lymphoid tissue. *Science*. 1996;274:985-989.
11. Henrard D, Phillips J, Muenz L, et al. Natural History Of Hiv-1 Cell-Free Viremia. *JAMA* 1995;274:554-558.
12. Mellors J, Rinaldo C, Gupta P, et al. Prognosis In Hiv-1 Infection Predicted By The Quantity Of Virus In Plasma. *Science* 1996;272:1167-1170.
13. Ho D. Viral counts count in Hiv infection. *Science*. 1996;272:1124-1125.
14. CDC. Interpretation and use of the Western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. *MMWR* 1989;38:S-7.

Historia natural de la infección por HIV

Isabel Cassetti, Daniel David, Sergio Lupo

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

La historia de la infección por HIV ha cambiado desde la introducción del HAART (tratamiento antirretroviral de alta eficacia) en 1996. Han disminuido las infecciones oportunistas, la mortalidad bajó a más del 80% y mejoró la calidad de vida de los pacientes.

La historia natural de la infección por HIV no tratada se divide en diferentes estadios: transmisión viral, infección primaria (síndrome retroviral agudo) e infección crónica (asintomática o sintomática).

La enfermedad causada por el HIV comienza con la transmisión del virus y el establecimiento de la infección. En base a distintos estudios sobre la patogenia de esta enfermedad se ha definido arbitrariamente que los primeros 6 meses posteriores a la aparición de los anticuerpos específicos contra el HIV deben considerarse como el período de infección aguda.

Por su parte, el período que transcurre entre la adquisición del virus y la aparición de los anticuerpos específicos se denomina “infección primaria”, aunque también se lo conoce como “período ventana”. El inicio de este proceso se caracteriza por una enérgica respuesta inmunológica secundaria a una intensa proliferación viral y su momento final se alcanza cuando los índices de producción y destrucción diaria de partículas virales son aproximadamente iguales, hecho que ocurre generalmente entre el 4° y 6° mes desde la inoculación inicial. Este estado de equilibrio en el nivel plasmático del HIV (*set-point* o punto de partida) permite predecir el curso clínico a largo plazo de la enfermedad: un *set-point* más elevado se asocia con una progresión más rápida; en contraste, una carga viral menor debida a una vigorosa respuesta celular y humoral se asocia con un período más prolongado de infección asintomática.

La infección primaria tiene importantes implicancias epidemiológicas y de salud pública. Durante la misma, los pacientes son altamente infectantes debido a la gran cantidad de virus presentes tanto en sangre como en semen y secreciones vaginales. Distintos modelos matemáticos han estimado que entre el 56 y 92% de todas las infecciones causadas por el HIV se han transmitido durante esta etapa.

Patogénesis: la infección primaria por HIV co-

mienza con el ingreso del virus al organismo. La vía más frecuente y que utilizaremos como modelo es la sexual, ya sea por vía vaginal, anal u oral. Siguiendo a la transmisión sexual, los primeros blancos celulares del HIV son las células de Langerhans, células dendríticas (DC) tisulares de la lámina propia subyacente al epitelio cérvico-vaginal y rectal. Las células de Langerhans son células presentadoras de antígenos que llegan desde el torrente sanguíneo como DC inmaduras, derivadas de monocitos. En la transmisión a través de la mucosa oral, las abundantes DC de los tejidos adenoideos y amigdalinos nasofaríngeos son las células blanco.

Además, el fenotipo viral predominante en las secreciones genitales es M-trópico o NSI (no inductor de sincicios), aun cuando en sangre predominen cepas T-trópicas o SI (inductoras de sincicios).

Recientemente se ha identificado en la superficie de la DC una molécula llamada DC-SIGN (*dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin*). La DC-SIGN puede transportar el HIV unido en su superficie, aunque no se descarta que pueda también internalizarlo por endocitosis, y así protegería al HIV de la acción de proteasas tisulares, hasta por lo menos 4 días después de la infección inicial.

El virus, transportado por las DC en el torrente linfático, puede detectarse en ganglios ilíacos internos ya 2 días post-inoculación intravaginal. Con la transición a la infección crónica, los ganglios mostrarán al virus unido a la red de células dendríticas foliculares.

Al 5° día pos-infección en monos y probablemente entre 4-11 días en humanos, puede cultivarse el SIV/HIV de la sangre. En esta etapa hay un rápido aumento de la viremia. Ya desde el primer momento, la principal fuente de virus la constituirían los linfocitos T residentes en tejido linfoide, sobre todo por los CD4+.

Presentación clínica

Entre el 50 y 90% de los pacientes recientemente infectados presentan un cuadro clínico parecido a una mononucleosis infecciosa, denominado “síndrome retroviral agudo”. El tiempo que transcurre desde la exposición hasta la aparición clínica del sín-

drome por lo general es de 14 a 28 días, pero se han descrito períodos de incubación que variaron entre 6 días y 8 semanas. Por su parte, la duración de los signos y síntomas también es variable, prolongándose de unos pocos días hasta más allá de la décima semana, con un promedio entre 10 y 20 días.

Probablemente, este síndrome sea subdiagnosticado con frecuencia, ya que los anticuerpos contra el HIV-1 usualmente no son detectados durante esta etapa, incluso con las técnicas de ELISA de última generación, y además, debido a la baja sospecha clínica, habitualmente es atribuido a otras entidades virales.

Las manifestaciones clínicas del síndrome retroviral agudo son variables e inespecíficas, tanto que el espectro de presentación puede oscilar entre una infección completamente asintomática hasta una enfermedad severa que requiere hospitalización. (tabla 1)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la infección aguda por HIV.

| Frecuencia | Manifestación clínica |
|------------|--------------------------------|
| >80%: | Fiebre >38°C |
| | Fatiga o cansancio |
| >50%: | Rash eritematoso máculopapular |
| | Mialgias y/o artralgias |
| | Cefaleas |
| | Faringitis |
| | Linfadenopatías |
| 25-50%: | Náuseas, vómitos o diarrea |
| | Sudoración nocturna |
| | Úlceras mucocutáneas |
| | Odinofagia |
| <25%: | Meningitis aséptica |
| | Tos |
| | Anorexia |
| | Dolor abdominal |
| | Candidiasis oral |
| | Dolor ocular |
| | Fotofobia |
| | Depresión |
| | Vértigo o mareos |

Muchos pacientes reportan cefaleas, dolor retroocular, fotofobia y meningismo, en ocasiones como parte de una meningitis aséptica no sospechada. Otras manifestaciones neurológicas ocurren en una minoría de pacientes y pueden incluir encefalitis, neuropatía periférica y síndrome de Guillain-Barré.

Dos terceras partes de los casos presentan un exantema en tronco.

Candidiasis oral y esofágica se han reportado durante la etapa de seroconversión y un amplio rango de otras enfermedades oportunistas de aparición aguda se han descrito en pacientes con infección primaria, entre ellas la neumonía por *Pneumocystis carinii*, meningitis por *Cryptococcus neoformans* y enfermedad diseminada por citomegalovirus. La ocurrencia de estas patologías oportunistas está relacionada con el grado de caída inicial de los linfocitos CD4+ que generalmente acompaña a la infección primaria.

Hallazgos del laboratorio

Los hallazgos del laboratorio inespecíficos habitualmente se observan también en otras infecciones virales agudas. Los pacientes con este síndrome presentan a menudo linfocitopenia y/o trombocitopenia, eritrosedimentación aumentada, Monotest negativo, transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina elevadas. Inicialmente el recuento total de linfocitos CD4+ decae en relación al incremento de la viremia.

El antígeno p24 puede ser detectado tanto en el suero como en el LCR en el 75% de los pacientes con infección aguda dentro de las primeras 2 semanas luego de la exposición, frecuentemente coincidiendo con el inicio de los síntomas, y persiste durante semanas o meses.

El marcador más sensible para la infección aguda es la determinación de la carga viral, medida en copias de ARN del HIV-1 por ml de plasma, la cual está sustancialmente elevada en la gran mayoría de los pacientes. En general, los niveles de carga viral llegan a ser superiores a 1.000.000 de copias por ml de plasma y declinan con el subsecuente aumento de los linfocitos CD8+ citotóxicos.

Diagnóstico

Dado que las pruebas serológicas habituales no detectan la infección hasta varias semanas luego de la exposición, la sospecha de su presencia es el elemento más importante en el diagnóstico de la infección primaria.

Las pruebas de ELISA y *Western blot* que detectan inmunoglobulinas de tipo IgM e IgG comienzan a dar resultados positivos luego de 3-4 semanas de ocurrida la inoculación, pero pueden positivizarse entre 2 a 6 semanas después del comienzo del síndrome retroviral agudo, en ocasiones más tardíamente.

Por otra parte, la viremia de alto nivel (>500.000 copias/ml de ARN HIV-1) es diagnóstica de infección primaria en ausencia de anticuerpos contra el HIV. No obstante, se han detectado algunos falsos positivos, principalmente con cargas virales bajas (<5.000 copias/ml).

Tratamiento de la infección primaria: Las evidencias sobre el beneficio del tratamiento de la infección aguda por HIV surgen de la observación de la población viral inicial, la cual es relativamente homogénea y en general muy susceptible a la terapia antirretroviral combinada. Sin embargo, el tratamiento temprano no parece prevenir el establecimiento de los reservorios de infección latente y si es iniciado con mucha precocidad, existe la posibilidad de impedir una presentación antigénica adecuada para desarrollar la mejor respuesta inmunológica específica, responsable del control de la replicación viral durante las primeras semanas. Basándose en la información publicada, se concluye que no existe una clara evidencia de que los pacientes que acceden al tratamiento antirretroviral altamente tengan un mayor beneficio que aquellos que no reciben tratamiento.

Infección crónica: De acuerdo al nivel del recuento de CD4, se presentarán diferentes complicaciones relacionadas con el HIV. Con menos de 100 CD4/mm³ las enfermedades oportunistas más comunes son Toxoplasmosis, Micobacteriosis atípica, Citomegalovirus diseminado, entre otras. Con menos de 200 CD4/mm³ se presentan PCP, Histoplasmosis diseminado, etc. La tuberculosis se puede presentar en nuestro medio con cualquier recuento de CD4. Existe una clasificación del CDC de 1993 donde se categoriza al paciente según su CD4 y su estadio clínico: como asintomático, linfadenopatía generalizada, infección aguda, infección sintomática y enfermedades definidoras de SIDA. Con la mejoría de la sobrevida de los pacientes, aparecen hoy situaciones clínicas frecuentes, como la presentada con la hepatitis C (definida hoy como una infección oportunista), las cuales plantean al equipo médico un verdadero desafío en su manejo.

El tratamiento actual de alta eficacia tiene como objetivo disminuir la carga viral el máximo posible

(no detectable), durante el mayor tiempo posible, esto lleva al aumento del CD4, disminución de progresión de la enfermedad, mejoría de la sobrevida y de la calidad de vida de los pacientes.

Referencia

1. Dezzutti CS, Guenther PC, Cummins Jr JE, et al. Cervical and prostate epithelial cells are not productively infected but sequester human immunodeficiency virus Type 1. *The Journal of Infectious Diseases* 2001;183:1204-1213.
2. Vanham G, Davis D, Willems B, et al. Dendritic cells, exposed to primary, mixed phenotype HIV-1 isolates preferentially, but not exclusively, replicate CCR5-using clones. *AIDS* 2000;14:1874-1876.
3. Van Kooyk Y. DC-SIGN on dendritic cells, novel HIV receptor, related molecules. Lecture (Session 57) in 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 9th, 2001, Chicago, USA.
4. Sarah Fidler, Annette Oxenius, Michael Brady, et al. Virological and immunological effects of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:2049-2054.
5. Hechta FM, Busche MP, Rawale B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:1119-1129.
6. Paoa D, Fishera M, Hue S, et al. Transmission of HIV-1 during primary infection: relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS* 2005;19:85-90.
7. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, et al. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004;18:709-718.
8. Walensky RP, Goldie SJ, Sax PE, et al. Treatment for Primary HIV Infection: Projecting Outcomes of Immediate, Interrupted, or Delayed Therapy. *JAIDS* 2002;31:27-37.
9. Desquilbet L, Goujard C, Rouzioux C, et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological set-point? *AIDS* 2004;18:2361-2369.
10. Fidler S, Oxenius A, Brady M, et al. Virological and immunological effects of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:2049-2054.
11. Schiffer V, Deveau C, Meyer L, et al. Recent changes in the management of primary HIV-1 infection: results from the French PRIMO cohort. *HIV Medicine* 2004;5:326-333.
12. Mendoza C, Rodríguez C, Eiros JM, et al. Antiretroviral recommendations may influence the rate of transmission of drug-resistant HIV type 1. *Clin Inf Dis* 2005;41:227-232.

Historia natural de la hepatitis C en pacientes mono infectados y en coinfectados HIV-HCV

Hugo Fainboim, Omar Galdame, Alejandro Jmelnitzky

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Introducción

La hepatitis aguda por HCV progresa, en la mayoría de los casos, a hepatitis crónica y un porcentaje de ellos puede progresar a cirrosis y presentar complicaciones, como hipertensión portal, insuficiencia hepática y cáncer primario de hígado. Esta evolución y la mortalidad asociada es el resultado, fundamentalmente, del desarrollo de una fibrosis progresiva que varía marcadamente entre los diferentes pacientes. Múltiples son los cofactores que influyen en la historia natural, y por ende, en la progresión de la fibrosis, siendo la presencia de la infección HIV uno de los más destacados.

HISTORIA NATURAL EN PACIENTES MONOINFECTADOS

Hepatitis aguda

Es habitualmente asintomática. La hepatitis grave es de muy rara aparición.¹ El pasaje a la cronicidad se sitúa alrededor del 85% de los casos, siendo menor en las formas sintomáticas, en genotipos 2 ó 3, en mujeres y adultos jóvenes.²

Hepatitis crónica

La historia natural de la hepatitis crónica por HCV dependerá del grado y velocidad de desarrollo de fibrosis hepática, pudiendo definir tres diferentes poblaciones:

a) aquellos que rápidamente (menos de 20 años) evolucionan a la cirrosis; b) los intermedios, que tardan aproximadamente 30 años; y c) los progresores lentos, que tardan más de 50 años.

Los cofactores que pueden influir en esta diferente progresión de la fibrosis hepática son:

- Edad al momento de la infección: a mayor edad de adquisición, mayor progresión de la fibrosis. Por ejemplo, entre los 60 y 70 años, la progresión anual en los varones es 300 veces mayor en comparación con los de 20 a 40 años.³

- Sexo: las mujeres presentan 10 veces menor rapidez de progresión que los varones.⁴

- Alcohol: el consumo de alcohol promueve una aceleración de la progresión de la fibrosis con desarrollo de cirrosis. El nivel de ingesta alcohólica diaria para provocar este efecto se sitúa, en diferentes publicaciones, entre 30 y 80 g/día.^{3,5,6}

Índice de masa corporal (IMC)-Esteatosis: el sobrepeso y la obesidad acompañado de esteatosis hepática se reconoce actualmente como un factor importante en el desarrollo de la fibrosis.⁷

Insulinorresistencia: parece tener un papel independiente en el desarrollo de fibrosis, aun en pacientes sin o con obesidad y/o esteatosis hepática.⁸

HIV: lo analizaremos luego.

Aún se discute el impacto en la progresión de la fibrosis la influencia del genotipo HCV 3 (asociado a la estatois que genera), del tabaquismo y del grado de inflamación hepática.

No existe asociación con genotipos HCV no 3, nivel de viremia y modo de transmisión de la infección.

De todos los mencionados, los dos cofactores que más fuertemente están asociados con evolución a cirrosis son: edad de adquisición de la infección y sexo.⁹

A partir de la cirrosis el riesgo a los 5 años de progresión hacia formas descompensadas es del 18%. La emergencia del hepatocarcinoma (HCC) se encuentra asociado, casi sin excepción, a la presencia de cirrosis,¹⁰ con una incidencia anual del 2 al 8%. Sin embargo, en pacientes con estadio de fibrosis 3, el HCC puede presentarse en menos del 1.5% al año, de tal manera que algunos Consensos sugieren la detección de HCC a partir de ese estadio.¹¹

HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES CON HIV

Introducción

El HIV altera la historia natural de la hepatitis C,

incrementando la carga viral HCV, favoreciendo así su transmisión, y además, pudiendo acelerar la progresión de la fibrosis, incrementando la cirrosis y favoreciendo el desarrollo del HCC.

Debemos diferenciar entre los pacientes que reciben y no reciben HAART.

Pacientes sin HAART

La presencia de la infección HIV tiene un efecto adverso sobre la evolución del HCV.

En las infecciones agudas, la resolución espontánea es menor que en la población HIV (-), observándose sólo entre un 5 y 10% de los coinfectados y aun en un porcentaje menor en aquellos que cursan con recuento de CD4+ bajos.

En las infecciones crónicas, en esta población, no hay dudas de que el HIV acelera la progresión de la fibrosis ocasionada por la infección HCV, especialmente en aquellos con inmunodepresión severa, dado que la severidad de la fibrosis es inversamente proporcional al recuento de CD4+.^{12,13} En este sentido, el recuento de CD4+ <200 células/mm³, ingesta alcohólica mayor a 50 g/día y edad de adquisición de la infección (>25 años) son factores predictivos de una rápida evolución a la cirrosis.¹⁴

Como demostración de lo recién comentado, un estudio reciente en el que se analizaron los hallazgos histológicos¹⁵ mostró que entre el 35-40% de los pacientes con coinfección HIV-HCV presentan fibrosis avanzada (estadio 3-4).

Lo importante es que el intervalo de tiempo entre la adquisición de la infección por HCV y el desarrollo de cirrosis es significativamente menor entre los coinfectados. En un estudio se ha estimado que el 34% tiene un grado de progresión a la fibrosis igual o mayor a 0.2 unidades de fibrosis por año.¹⁶ De esta manera se ha estimado que en la coinfección existe un riesgo de desarrollar cirrosis 3.6 veces mayor a la encontrada en pacientes sin HIV, y que después de 10-15 años de transcurrido el contagio, 15-25 % de los coinfectados evoluciona a cirrosis, porcentaje mucho mayor al 2.6-6.5% observado en los monoinfectados.^{17,18}

También se ha comprobado en un estudio prospectivo reciente²⁰ de tres años de seguimiento que un 28% de los pacientes HIV-HCV presentaron un incremento en el estadio de fibrosis en más de dos estadios. En esta sorprendente evolución no se encontró relación con la edad, sexo, alcohol o recuento de CD4+. Por ello, en el futuro se deberá identificar mejores predictores de progresión de la fibrosis.

Pacientes con HAART

Debido a que la aceleración de la fibrosis se correlaciona con la inmunodepresión, se puede especular que el grado de desarrollo de la fibrosis va a ser menor debido a la reconstitución inmune inducida por el HAART. Sin embargo, el impacto del mismo en la progresión de la fibrosis no es del todo claro.

Están descritos dos diferentes comportamientos:

a) Predominan las publicaciones en que los diferentes esquemas de HAART provocan una menor progresión de la fibrosis y aun algunos mencionan al tratamiento con IP como un factor protector en la progresión de la fibrosis.

b) En otro estudio, en cambio, se asoció la rápida progresión de la fibrosis con el uso de NVP.¹⁶

Debido a la mayor sobrevida observada en este grupo, se ha demostrado la emergencia del HCC, que se detecta a edades más tempranas y con un menor tiempo de infección por HCV.¹⁹

Queda pendiente el papel que podrían tener la insulinoresistencia (asociada al HIV o al uso de ARV) y la esteatosis en un mayor desarrollo de fibrosis, como se observa en los pacientes monoinfectados.²⁰

Referencia

1. Farsi P, Alter HJ, Shimoda A, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1996; 335:631-634.
2. Manns M, Potthoff A, Jaeckel E, et al. Treatment of acute hepatitis C management of patients with viral hepatitis, Paris 2004.
3. Poynard T, Ratzziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C *J Hepatology* 2001;34:730-739.
4. Bissell DM Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* 1999; 29:988-989.
5. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, et al. The relationship of acute transfusion associated hepatitis to the development of cirrosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-124.
6. Pessione F, Degos F, Marcellin P, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27: 1717-1722.
7. Poynard T, Bedossa, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis. A dynamic view. *Gastroenterology* 1999;116:378-386.
8. Adinolfi LE, Gambardella M, Adreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-1364.

9. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic patients. *J Hepatol* 2005;42:41-46.
10. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47:131-136.
11. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona –2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
12. Rockstroh J, Spengler U, Sudhop T, et al. Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2563-2568.
13. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with HCV and HIV. *J Infect Dis* 2001;183:134-137.
14. Behamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivac group. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
15. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV -infected patients with chronic hepatitis C -a European collaborative study. *Clin Infect disease* 2004;38:128-133.
16. Macías J, Castellano V, Merchante N, et al. Effect of anti-retroviral drugs on liver disease in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004;18:767-774.
17. Sabin C, Telfer P, Philips A, et al. Association between hepatitis C virus genotype and HIV disease progression in a cohort of hemophiliac men. *J Infect disease* 1997;175:164-168.
18. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenteral acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
19. 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.
20. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson m, et al. Unexpected significant liver disease among HIV/HCV-coinfecting persons with minimal fibrosis on initial liver biopsy. Program and abstracts of the 12th conference on retrovirus and opportunistic infections; February 22-25,2005; Boston, Massachusetts abstract 121.

Impacto de la hepatitis C en la infección HIV

Oscar García Messina, Héctor Pérez, Teresita Puentes

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

La infección concomitante del virus de la hepatitis C (HCV) y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) sin ningún lugar a dudas constituyen en la actualidad un importante problema en la salud pública.

Dado que tienen vías comunes de transmisión, resulta frecuente que se produzca la coinfección por ambos agentes virales, siendo relevante que ambas son enfermedades de evolución crónica, progresiva, con una prolongada etapa subclínica y con alta tasa de replicación viral.

Por el contrario, mientras que en la infección por HIV el modo de transmisión sexual es el más importante, en la hepatitis C la vía sanguínea es su principal mecanismo.

Los datos epidemiológicos estiman que la prevalencia de la coinfección oscila entre un 15 al 40% dependiendo de la zona geográfica y el modo de transmisión predominante.¹ En países o regiones donde el HIV se disemina en forma preponderante por vía intravenosa al compartir jeringas para el consumo de drogas, la coinfección puede alcanzar

hasta el 90% de los pacientes infectados por HIV.²

Así la prevalencia de infección por HCV en individuos HIV positivos incluidos en la cohorte del estudio EUROSIDA fue calculada en un 34%. En el grupo de pacientes coinfectados HIV-HCV, el 75% de ellos eran usuarios de drogas intravenosas.³

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de alta eficiencia y el adecuado control de la infección por HIV, la hepatopatía crónica por HCV y sus complicaciones asociadas se han convertido en una importante causa de morbimortalidad en la población HIV positiva.⁴

Soriano y col, han constatado que la enfermedad hepática terminal constituye la primera causa de ingreso hospitalario y muerte en estos pacientes.⁵

La interrelación entre ambos patógenos entre sí y el huésped hace que los pacientes coinfectados tengan una evolución muy diferente a la historia natural que presentan los infectados por uno u otro virus.

En la literatura parece estar claro que los pacientes infectados por HIV tienen un mayor riesgo de cronificación de la infección por el virus C y en la mayoría de los trabajos publicados la progresión a cirrosis es más rápida, presentándose entre los 6 a 10 años de evolución⁶ y las tasas de insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular son más elevadas.⁷

En lo que respecta al impacto de la hepatitis C sobre la infección por HIV los datos son controvertidos. En primer término la replicación permanente del virus C en la infección crónica favorecería un estado de permanente activación inmune facilitando la transcripción del HIV con una destrucción más rápida de los linfocitos CD4+. Daar y col, comprobaron la relación entre la carga viral para hepatitis C y la progresión a SIDA enfermedad o la mortalidad asociada al HIV/SIDA.⁸ Inclusive estos autores comprueban el efecto de los distintos niveles de carga viral para hepatitis C sobre la progresión a SIDA y la mortalidad relacionada a HIV/SIDA.

La reconstitución inmune producida con la terapia antirretroviral de alta eficiencia puede resultar parcialmente entorpecida en los pacientes coinfectados por la posibilidad de replicación del virus C en el tejido linfoide.

Laskus y col, han demostrado que el virus C puede ser linfotrópico en el marco de la coinfección con el HIV, pudiendo replicar en monocitos/macrófagos y linfocitos al igual que el HIV, lo cual aumenta la

posibilidad de interacciones directas entre ambos patógenos.⁹

Greub y col, analizaron el impacto del virus C sobre la evolución de la infección del HIV en la cohorte HIV Suiza.¹⁰ Ellos comprobaron que la progresión a un evento definidor de SIDA o la mortalidad relacionada al HIV/SIDA están asociadas a la coinfección por el virus de la hepatitis C e inclusive a una menor recuperación de la inmunidad celular expresada por un menor incremento en el recuento de linfocitos CD4+ en respuesta a la terapia antirretroviral.

En contraposición, Mark Sulkowski y col,¹¹ han publicado resultados del estudio de la cohorte del Hospital Johns Hopkins no encontrando diferencias en el riesgo de progresar o contraer una enfermedad definidora de SIDA entre pacientes no infectados por el virus C y coinfectados, así como también en el riesgo de muerte relacionada al HIV ni tampoco en la respuesta de la restitución inmunológica, esto es, el incremento de linfocitos CD4+ a la terapia antirretroviral. Un incremento en el riesgo de mortalidad se comprobó en pacientes en recuentos basales de linfocitos CD4+ entre 50 y 200/ml, descartándose su asociación a la presencia de la coinfección por el virus de la hepatitis C.

Por último, debemos recordar que la presencia de la coinfección ha motivado numerosas publicaciones revelando un incremento de la toxicidad hepática asociada al tratamiento antirretroviral. Múltiples han sido las hipótesis de los mecanismos implicados, por lo que debemos extremar los cuidados en la elección de las drogas a utilizar para no comprometer los beneficios de la terapia antirretroviral de alta eficacia.

Conclusiones

La presencia del virus de la hepatitis C puede comprometer la evolución de la infección por HIV por varios factores:

- 1) Así como la infección por el virus del HIV incrementa la carga viral del virus de hepatitis C, a la inversa el estado de activación inmunológica sostenida en la hepatitis crónica por el virus C produciría un aumento en la replicación viral del HIV.

- 2) La comprobación de la replicación del virus C en macrófagos/monocitos y linfocitos puede desencadenar una interacción entre ambos virus y favorecer una respuesta disminuida a la terapia antiviral.

3) La evolución crónica de la hepatopatía por el virus C debe ser considerada en el momento de la elección de la terapia antirretroviral y en los controles posteriores para no disminuir los beneficios de la misma.

Referencia

1. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients coinfecting with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the U.S. Adults AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-837.
2. Zhang C, Yang R, Xia X, et al. High prevalence of HIV-1 and hepatitis C virus coinfection among injection drug users in the southeastern region of Yunnan, China. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:191-196.
3. Rockstroh J, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C coinfection on HIV disease progression within the EuroSIDA cohort. 9th European AIDS Conference. Warsaw, Poland, 25-29 October 2003; Abstract F12/4.
4. Monga HK, Rodríguez Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Vélez M, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33:240-247.
5. 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.
6. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multiviric Group. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
7. Farcia Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:178-183.
8. Daar E, Lynn H, Donfield S. HCV load is associated with HIV-1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis* 2001;183:589-595.
9. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, Nowicki M, Horban A, Cianciara J, et al. *J Infect Dis* 2000;181:442-448.
10. Greub G, Lederegerber B, Battagay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, 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.
11. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002;288:199-206.

Coinfección HIV-HBV-HCV Epidemiología y diagnóstico

Juan Sordá, Gabriel Levi Hara, Silvia Picada

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

Al compartir vías similares de transmisión, parenteral, sexual y perinatal, los pacientes con infección HIV están frecuentemente coinfectados con el HBV y/o el HCV. El resultado de estas interacciones virales es extremadamente complejo y aún quedan por aclarar numerosos aspectos virológicos y clínicos. La asociación del HDV con el HBV, epide-

miológicamente relevante en algunas áreas geográficas, incrementa aún más la complejidad en la interpretación de estas coinfecciones. A ello debe agregarse el efecto de los diferentes tipos de tratamientos y cómo afectan éstos, ya sean directa o indirectamente: la replicación y patogenia de cada uno de estos virus.

Epidemiología

En los Estados Unidos de América (EUA) y Europa, la infección HCV en pacientes con el HIV se observa entre el 15 y el 30% de los casos.^{1,2} Las diferentes prevalencias de la coinfección HIV-HCV dependerán de las probables fuentes de transmisión estudiadas. El HCV puede estar presente en el 70 a 90% de los pacientes hemofílicos infectados con el HIV y entre 60 y 80% de los UDIVs. En nuestro medio, en pacientes con infección HIV, se observó la coinfección HCV en el 92.3% de los enfermos con UDIVs y en el 14.1% de aquellos con antecedentes de homosexualidad.³ Estos datos son coincidentes con los observados en otras partes del mundo.¹

A pesar de la identificación de partículas virales y HCV RNA en la saliva y fluidos genitales, la transmisión sexual del HCV es poco frecuente en pacientes inmunocompetentes.^{4,5} Aún es motivo de discusión la influencia del HIV sobre la transmisión sexual del HCV. La observación de una mayor transmisión vertical del HCV, superior al 20% en recién nacidos de madres coinfectadas HIV-HCV,⁶⁻⁸ sugirió la posibilidad de un aumento del riesgo de transmisión sexual del HCV en pacientes coinfectados. Las diferentes prevalencias del anti HCV en la población general, comparadas con pacientes coinfectados por contacto sexual (aproximadamente 2% vs 5 al 10%, respectivamente),⁹ avalan un mayor riesgo de transmisión por esta vía. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que cuanto mayor sea el número de contactos sexuales mayor será la posibilidad de contagio.¹⁰

La infección HBV y HIV son endémicas en las mismas regiones del mundo y comparten también las mismas vías de transmisión. En los países occidentales la prevalencia de infección crónica por HBV es 10 veces mayor entre los pacientes con infección HIV que en la población general. La presencia de marcas serológicas de una exposición previa al HBV puede presentarse en más del 80% de los portadores de HIV. Ese porcentaje varía según la región geográfica y la población estudiada.^{11,12} La prevalencia de hepatitis crónica B en pacientes infectados con HIV oscila entre 5 y 10%,¹³⁻¹⁵ no obstante puede superar el 70%.¹⁶ En nuestro medio, en pacientes con infección HIV, el anti HBc estaba presente en el 58,5% y el HBsAg en el 14,5%.³

La prevalencia de la coinfección HIV-HBV-HCV dependerá de cuál ha sido la población estudiada y cuáles fueron los marcadores virales investigados.

La prevalencia del HBsAg y anti HCV ha sido descrita en menos del 5% de los pacientes HIV+.¹⁵⁻¹⁷ En otro estudio epidemiológico, el 40% de los coinfectados HIV-HCV tenían HBsAg y/o anti HBc, con un 3.1% de positividad para el HBsAg.¹⁸ En una población carcelaria de UDIVs, la prevalencia HIV-HBV-HCV fue del 37,3%. En este estudio no se especifica cuáles fueron los marcadores del HBV analizados.¹⁹ En nuestro medio, la coinfección HIV-HBV-HCV fue observada en el 18,2% de los varones y en el 7% de las mujeres (todos eran heterosexuales). La mayor prevalencia en los primeros estaría dada por el antecedente de UDIVs.²⁰ Lamentablemente, en este estudio tampoco se aclaró el número de pacientes que presentaban marcadores de infección actual o pasada del HBV.

Diagnóstico

Las coinfecciones HBV-HIV o HCV-HIV son frecuentes, razón por la que debe investigarse la presencia de infección por HBV y HCV en todo paciente con infección HIV.

La infección HCV puede ser diagnosticada por ELISA en pacientes coinfectados con HIV. Esta prueba es altamente sensible y específica. Los portadores de anti HCV deben ser evaluados para determinar la presencia del HCV RNA en suero o plasma. En los pacientes coinfectados HCV-HIV los títulos de anti HCV pueden disminuir por debajo del nivel de detección. Este proceso conocido como “serorreversión”, es observado particularmente en aquellos con CD4+ <100 células/mm³.²¹ La tasa de falsos negativos en coinfectados con HIV ha sido observada entre 1.5% y 6%.²² En esta situación, cuando se tiene alta sospecha de infección HCV, debe solicitarse el HCV RNA.

La determinación cuantitativa de la viremia (carga viral del HCV RNA) no es utilizable como metodología diagnóstica. Tiene relevancia como factor predictivo de respuesta al tratamiento y en el monitoreo durante el mismo.

Los pacientes coinfectados tienen una progresión más rápida hacia la cirrosis que los enfermos mono infectados.²³

Todos los pacientes con infección HIV deben ser estudiados para el HBV, solicitando HBsAg y anti HBc. A los pacientes con HBsAg se les debe solicitar HBeAg, anti HBe y HBV DNA con el fin de determinar el estado de replicación. Es habitual la presentación atípica de marcadores séricos del HBV en pacientes coinfectados con el HIV. Estudios recientes

tes han sugerido que la infección HBV “oculta”, definida como HBV DNA detectable en hígado y ocasionalmente en suero, en ausencia de otras marcas serológicas como HBsAg y HBeAg, puede asociarse a una mayor severidad de la enfermedad hepática y a una menor respuesta al tratamiento en los pacientes con hepatitis C.²⁴ Debido al estado de deficiencia inmune producido por el HIV, se ha especulado que la infección oculta debería ser más frecuente en portadores del HIV. A pesar de existir controversias sobre este aspecto, comunicaciones recientes han referido una prevalencia del 6.9%, e incluso, aquellos pacientes que además estaban coinfectados con el HCV, tenían una mayor probabilidad de tener un anti HBc aislado que los monoinfectados con el HIV (33.6% vs. 9.9%, $p < 0.0001$).¹⁴ Otro trabajo sobre infección HBV oculta en pacientes coinfectados HIV-HCV, y el HBV DNA tisular fue hallado en el 11.5% de los enfermos.²⁵ Aunque aún no se conoce la implicancia clínica de la infección oculta,²⁶ la cirrosis hepática ha sido descrita con más frecuencia en los pacientes coinfectados HIV-HCV con anti HBc (+) que en aquellos que no lo tenían (15.8 % vs. 1.5%, $p < 0.0001$).¹⁴

Con relación a la coinfección HCV-HBV, se han observado interacciones inhibitorias mutuas. Algunos estudios han demostrado que la replicación del HBV estaba más afectada, sugiriendo con ello que el HCV jugaría un rol dominante.²⁷ Los mutantes *pre-core* son menos frecuentes en la coinfección HCV-HBV que en los pacientes monoinfectados. Ello podría estar vinculado por el efecto del HCV sobre la replicación del HBV. Los casos en los que ambos virus se encuentran en estado replicativo tendrían una evolución clínica más agresiva.^{28,29} En esta situación, el nivel de viremia de ambos virus suele ser bajo (interferencia mutua). Las marcas de replicación viral pueden tener un perfil dinámico en el tiempo y la evaluación periódica de las viremias para el HBV y el HCV son esenciales para interpretar el estado de la coinfección.³⁰

La biopsia hepática constituye un elemento relevante para determinar el grado de inflamación y de fibrosis. Éstas parecerían ser más severas en los enfermos coinfectados HIV-HCV-HBV.

Referencia

1. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, et al. 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.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Updated US public health service guidelines on the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV, and recommendations for post-exposure prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:1-67.
3. Fainboim H, Gonzalez J, Fassio E, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat* 1999;6:53-57.
4. Terrault N. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):99-105.
5. Tor J, Llibre JM, Carbonell M et al. Sexual transmission of HCV and its relation with hepatitis B virus and HIV. *BMJ* 1990;301:1130-1133.
6. Roberts E, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):106-113.
7. Thomas DL, Villano SA, Riestler KA, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis* 1998;177:1480-1488.
8. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women co-infected with human immunodeficiency virus type I. *Clin Infect Dis* 1997;25:1121-1124.
9. Filippini P, Coppola N, Scolastico C, et al. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C? *Sex Transm Inf* 2001;28:725-729.
10. Terrault N. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):99-105.
11. Puoti M, Airolidi M, Bruno R, et al. Hepatitis B virus coinfection in HIV-infected subjects. *AIDS Rev* 2002;4:27-35.
12. Thio C. Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2003;23:125-136.
13. Homann C, Krogsgaard K, Pedersen C, et al. High incidence of hepatitis B infection and evolution of chronic hepatitis B infection in patients with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:416-420.
14. Marino N, Lo Caputo S, Pierotti P, et al. Occult hepatitis B virus infection in a cohort of HIV positive patients. *J Hepatol* 2005;42:[Abstract 186].
15. Lincoln D, Petoumenos K and Dore G on behalf of the Australian HIV. Observational Database HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2003;4:241-249.
16. Akenami FO, Koskiniemi M, Ekanem EE, et al. Seroprevalence and coprevalence of HIV and HBsAg in Nigerian children with/without protein energy malnutrition. *Acta Trop* 1997;64:167-174.
17. Gonzalez-Garcia JJ, Mahillo B, Hernández S, et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for ch-

- ronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA and FIP-SE Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:340-348.
18. Treitinger A, Spada C, Ferreira L, et al. Hepatitis B and hepatitis C prevalence among blood donors and HIV-1 infected patients in Florianopolis, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2000; 4:192-196.
 19. Pallas JR, Farinas-Álvarez C, Prieto D, et al. Coinfections by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned injecting drug users. *Eur J Epidemiol* 1999;15:699-704.
 20. Pando M, Biglione M, Fernández Toscano M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 and other viral co-infections among young heterosexual men and women in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:153-159.
 21. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Elias A, et al. Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus seronegative and seropositive patients with indeterminate HCV recombinant immunoblot assay. *J Infect Dis* 1994; 170:433-435.
 22. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:340-344.
 23. 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 progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26:1-5.
 24. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-26.
 25. Fabris P, Biasin M, Giordani M, et al. Occult HBV infection in patients with chronic hepatitis C and in HCV/HIV coinfecting patients. *J Hepatol* 2005;42:A483.
 26. Nuñez M, Rios P, Pérez-Olmeda M, et al. Lack of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16:2099-2101.
 27. Jardi R, Rodríguez F, Buti M, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001;34:404-410.
 28. Kew MC, Yu MC, Kedda M, et al. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology* 1997; 112:184-187.
 29. Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N, et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. *Infection* 2004;32:144-148.
 30. Raimondo G, Brunetto M, Pontisso P, et al. Wide spectrum of virological profiles in HBsAg/anti-HCV positive patients. An Italian multicentre study. *J Hepatol* 2005; 42:A45.

Hepatocarcinoma en la coinfección HIV-HCV

Leonardo Pinchuk, Eduardo Fassio, Pedro Viudez

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36;Supl N° 1:

El Hepatocarcinoma (HCC) es la quinta causa de muerte por neoplasias en todo el mundo y el tercero entre los tumores digestivos. Su incidencia se ha incrementado en los últimos veinte años como consecuencia de una alta incidencia de cirrosis hepática relacionada con el HCV. La hepatitis crónica evoluciona a la cirrosis en el 8-24% de los pacientes en

2-3 décadas, y el HCC ocurre en el 1-4% anual. La asociación de HCV con etilismo y coinfección HBV y/o HIV agrava el pronóstico con la aparición de complicaciones en forma precoz.

La aparición del HAART en el año 1996 ha permitido -por su efectividad- mejorar la sobrevida en los pacientes con infección HIV reduciendo la mor-

talidad por otras causas. En Occidente, el 30% o más de las personas con infección HIV están coinfectados con el HCV.

Diferentes estudios han analizado la incidencia de cirrosis y HCC en la coinfección HCV-HIV. Engels y col, en una revisión de más de 300.000 pacientes en Estados Unidos de América (EUA) entre 1983 y 1994 (era pre-HAART), analizaron los riesgos de HCC y linfoma no Hodgkin en pacientes con SIDA y observaron 61 HCC; 90% de sexo masculino con una edad promedio de 47 años y confirmaron que los pacientes con SIDA sin HCV presentaban un riesgo de HCC mayor que la población general. Este riesgo se incrementaba al doble en los grupos con alta prevalencia de infección HCV (hemofílicos y UDIVs), 11.4 vs 5.5. También, la incidencia de HCC (20 casos por 100.000 personas-año) fue menor en los adultos con SIDA que el Linfoma o el Sarcoma de Kaposi. Los autores concluyen que como el riesgo de HCC aumenta con la duración de la infección HCV es probable que la efectividad del HAART prolongue la supervivencia de los pacientes coinfectados y desarrollen el HCC.¹

En un metanálisis de 8 estudios de cohorte se observa que la coinfección HIV-HCV incrementa el riesgo de desarrollo de la cirrosis y HCC, con una franca disminución en el tiempo de aparición de las mismas.^{2,3}

Giordano y col, analizaron retrospectivamente entre 1992 y 2001, la incidencia de cirrosis no alcohólica y HCC en pacientes con infección HIV y coinfectados en la era pre y post HAART: 11.678 estaban infectados con el HIV y 4761 coinfectados. Los autores concluyen que la coinfección favorece el desarrollo del HCC en una proporción 5 veces mayor, y de cirrosis 10-20 veces en la era HAART, por lo que sugieren el tratamiento del HCV en los pacientes infectados con HIV.⁴

En Francia, en los pacientes coinfectados, la presencia temprana del HCC se encuentra relacionada a una exposición parenteral precoz (20 años), asociada para algunos autores al consumo de alcohol de más de 50 g/día y nivel de CD4+ <200 células/mm³, incrementándose 5 veces el riesgo de HCC durante el período 1995-2001.⁵ Diferentes trabajos en Italia y España,⁶ al comparar HCC en coinfectados HIV-HCV vs HCC en mono infectados HCV, encuentran que la edad (42 vs 69 años), el tiempo desde la infección (18 vs 28 años) y la supervivencia, era menores en los pacientes con infección HIV, modificando la historia natural del HCC. Es-

tos resultados son compartidos en EUA,⁷ observando además que la menor supervivencia se relacionaba con una viremia HIV >400 copias/ml.

La mortalidad por HCC⁷ en pacientes con infección HIV aumenta exponencialmente, desde un 4,7% en el año 1995 a un 8,3% en 1997 y 25% en 2001. Los autores relacionan este aumento con la mayor incidencia de HCV asociado al alcoholismo como factor de gran relevancia. En razón de ello, el primer Consenso Europeo para el tratamiento de la hepatitis B y C en enfermos coinfectados, recomienda que los pacientes con cirrosis hepática y/o alto grado de fibrosis deben ser monitoreados con alfa-fetoproteína y Ecografía Doppler en un período de tiempo menor a los 6 meses y endoscopia digestiva alta para evaluar la presencia de várices cada 1 a 2 años.⁹

En estudios recientes⁶⁻⁸ que evalúan la respuesta terapéutica (inyección percutánea de etanol, ablación por radiofrecuencia y quimioembolización), los autores observan que el tratamiento del HCC es un factor predictivo independiente de la supervivencia en los pacientes tratados vs los no tratados (51% al año vs 11%).

Conclusiones

En la coinfección HIV-HCV:

- 1) Se encuentra una progresión precoz a la cirrosis y el HCC.
- 2) El riesgo de cirrosis durante la era HAART aumenta en una proporción 20 veces mayor y el HCC 5 veces más.
- 3) La terapéutica del HCC aumenta la supervivencia en los pacientes coinfectados.
- 4) El tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados prolonga la supervivencia y disminuye la aparición de complicaciones.
- 5) El seguimiento de pacientes coinfectados debe realizarse con controles más precoces de alfa-fetoproteína y ecografía Doppler que la población general (3-6 meses), evaluando la aparición de complicaciones mayores (HCC).

Referencia

1. Engels E, Frisco M, Lubin H, et al. Prevalence of Hepatitis C virus infection and risk for hepatocellular carcinoma and non-hodgkin lymphoma in AIDS. JAIDS 2002;31:536-541.

2. 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.
3. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, et al. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis of hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 2001;32:1207-1214.
4. Giordano T, Kramer J, Soucek J, et al. Cirrhosis and Hepatocellular carcinoma in HIV infected Veterans with and without the hepatitis C virus. A cohort study 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004;164:2349-2354.
5. Benhamou TR, Bachet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multiviric Group. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
6. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. HIV-HCC Cooperative Italian Spanish Group. *AIDS* 2004;18.
7. Brau N, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients and influence of viral load on survival. Survival (abstract). *Hepatology* 2004;40 (suppl 1):308A.
8. Rosenthal E, Poiree, Pradier CH, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003;17:1803-1809.
9. Alberti A, Climeck N, Collins S, et al. (The ECC Jury). Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic Hepatitis B and C in HIV coinfecting patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624.